

INFLUENCIA DE LA EDAD DEL DONANTE EN LA EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE HEPÁTICO



TESIS DOCTORAL

Montserrat Rodríguez Framil
Santiago de Compostela, 2007

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**Influencia de la edad del donante en la evolución
postrasplante hepático.**

TESIS DOCTORAL

Montserrat Rodríguez Framil

Santiago de Compostela, Junio de 2007.

D. Esteban Otero Antón, D. Arturo González Quintela y D. Evaristo Varo Pérez,
Doctores en Medicina,

Hacen constar:

Que el presente trabajo de investigación titulado **“Influencia de la edad del donante en la evolución postrasplante hepático”**, ha sido realizado por Montserrat Rodríguez Framil bajo nuestra dirección, y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral por el tribunal correspondiente en la Universidad de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, Junio de 2007.

Fdo: Esteban Otero Antón

Fdo: Arturo González Quintela

Fdo: Evaristo Varo Pérez

“Nuestro mayor orgullo no ha de ser el no haber fracasado nunca, sino en cambio el habernos puesto de pie cada vez que hayamos caído”.

Kung Fu-Tse.

AGRADECIMIENTOS

A los Directores de la Tesis cuyo empeño, dedicación y ayuda hicieron posible el desarrollo de este proyecto.

A todos los componentes de la Unidad de Trasplante Abdominal del Hospital Clínico de Santiago por su ayuda y la excelente acogida que me han dado siempre que he tenido la oportunidad de trabajar con ellos.

Al personal del Archivo de Historias del Complejo Hospitalario de Santiago por su colaboración en la localización de las historias clínicas.

A la Fundación Idichus por su contribución en la financiación del proyecto mediante la concesión de una beca de investigación.

A mis padres por su apoyo y su ejemplo en el trabajo constante como herramienta imprescindible para alcanzar cualquier objetivo.

A todos aquellos que de una manera directa o indirecta han colaborado en el desarrollo de este proyecto.

ACRÓNIMOS

- Acs antiHBc: Anticuerpos frente al antígeno del core del virus de la hepatitis B.
- Acs antiHbs: Anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- ACV: Accidente cerebrovascular.
- ATP: Adenosín trifosfato.
- CIR-AUTO: Cirrosis autoinmune.
- CIR-OH: Cirrosis hepática alcohólica.
- CIR-VHB: Cirrosis por el virus de la hepatitis B.
- CIR-VHC: Cirrosis por el virus de la hepatitis C.
- HCC: Hepatocarcinoma.
- FHF: Fallo hepático fulminante.
- CMV: Citomegalovirus.
- DNF: No función tardía.
- ED: Edad del donante.
- ER: Edad del receptor.
- ELTR: Registro europeo de trasplante hepático.
- GGT: Gammaglutamil transpeptidasa.
- GOT: Glutamil oxalacético transaminasa.
- GPT: Glutamato piruvato transaminasa.
- HDA: Hemorragia digestiva alta.
- HTLV-I/II: Virus linfotrópico de células T humano 1 y 2.
- IPF: Pobre función inicial.
- MEGX-test: Prueba de formación del monoetil-glicinexilidido.
- OD: Donantes de edad avanzada.
- ONT: Organización nacional de trasplante hepático.
- PBE: Peritonitis bacteriana espontánea.
- PDF: Disfunción primaria.
- PNF: No función primaria.

- RETH: Registro español de trasplante hepático.
- TCE: Traumatismo craneoencefálico.
- TP: Tiempo de protrombina.
- UCI: Unidades de críticos.
- UNOS: United Network for Organ Sharing.
- VEB: Virus Epstein-Barr.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
- YD: Donantes jóvenes.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1. Trasplante hepático.	3
1.1.1. Perspectiva histórica del trasplante hepático.	3
1.1.2. Estrategias para aumentar el <i>pool</i> de donantes.	5
1.2. Donantes marginales.	7
1.2.1. Concepto.	7
1.2.2. Suma de factores de riesgo.	9
1.2.3. Factores del receptor.	11
1.2.3.1. Edad del receptor.	11
1.2.3.2. Situación médica del receptor.	14
1.2.3.3. Retrasplante.	14
1.2.4. Factores perioperatorios.	15
1.2.4.1. Tiempo de isquemia caliente.	15
1.2.4.2. Consumo de hemoderivados.	15
1.2.5. Factores del donante.	16
1.2.5.1. Tiempo de isquemia fría.	16
1.2.5.2. Esteatosis.	17
1.2.5.3. Alteraciones bioquímicas.	20
1.2.5.4. Estancia en Unidades de críticos.	20
1.2.5.5. Inestabilidad hemodinámica.	21
1.2.5.6. Infecciones del donante.	21
1.2.5.6.1. Infecciones bacterianas o fúngicas.	21
1.2.5.6.2. Infecciones por virus hepatotropos.	22
1.2.5.6.3. Otras infecciones.	23
1.2.5.7. Tumores malignos.	23
1.2.5.8. Sexo del donante.	24
1.2.5.9. Edad del donante.	25
1.2.5.10. Causa de muerte del donante.	26

1.3. Trasplante hepático con donantes de edad avanzada.	28
1.3.1. Características del hígado “añoso”.	28
1.3.2. Límite para considerar la edad como un factor de riesgo.	28
1.3.3. Función del injerto.	29
1.3.3.1. Alteraciones bioquímicas.	29
1.3.3.2. Pobre función inicial del injerto.	29
1.3.3.3. No función primaria.	31
1.3.3.4. No función tardía.	32
1.3.3.5. Retrasplante.	32
1.3.3.6. Rechazo celular.	34
1.3.4. Supervivencia.	34
1.3.4.1. Supervivencia del injerto.	34
1.3.4.2. Supervivencia del paciente.	37
1.3.5. Complicaciones.	39
1.3.5.1. Complicaciones biliares.	39
1.3.5.2. Complicaciones vasculares.	39
1.3.5.3. Complicaciones infecciosas.	39
1.4. Supervivencia del trasplante hepático con donantes de edad avanzada en las distintas patologías.	40
1.4.1. Introducción.	40
1.4.2. Cirrosis alcohólica.	41
1.4.3. Cirrosis por virus C.	42
1.4.3.1. Introducción.	42
1.4.3.2. Supervivencia del paciente con cirrosis por virus C trasplantado con donantes de edad avanzada.	43

1.4.3.3. Supervivencia del injerto en pacientes con cirrosis por virus C trasplantados con donantes de edad avanzada.	44
1.4.3.4. Velocidad de progresión.	45
1.4.3.5. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C.	45
1.4.3.6. Influencia de la edad del receptor en la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C.	46
1.4.4. Hepatocarcinoma.	46
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.	49
3. PACIENTES Y MÉTODOS.	53
3.1. <i>Receptores.</i>	55
3.1.1. Características de los receptores y causa de trasplante.	56
3.1.1.1. Cirrosis alcohólica.	58
3.1.1.2. Cirrosis por virus C.	58
3.1.1.3. Hepatocarcinoma.	58
3.1.1.4. Otras causas de trasplante hepático.	63
3.1.2. Estadio funcional e indicación de trasplante.	64
3.2. <i>Procedimiento quirúrgico, inmunosupresión y profilaxis infecciosa.</i>	65
3.3. <i>Seguimiento postrasplante.</i>	65
3.4. <i>Donantes.</i>	66
3.4.1. Características de los donantes.	66

3.4.2. Distribución de los donantes mayores y menores de 60 años en las distintas enfermedades hepáticas.	69
3.5. <i>Seguimiento y supervivencia.</i>	70
3.6. <i>Consideraciones éticas.</i>	70
3.7. <i>Análisis estadístico.</i>	75
4. RESULTADOS.	77
4.1. <i>Supervivencia global de la muestra.</i>	79
4.1.1. Factores de riesgo de mortalidad.	79
4.1.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.	79
4.1.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.	80
4.1.4. Interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor.	81
4.2. <i>Supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica.</i>	84
4.2.1. Factores de riesgo de mortalidad.	84
4.2.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.	84
4.2.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.	85
4.2.4. Interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor.	85
4.3. <i>Supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C.</i>	89
4.3.1. Factores de riesgo de mortalidad.	89

4.3.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.	90
4.3.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.	92
4.3.4. Interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor.	92
4.4. <i>Supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma.</i>	95
4.4.1. Factores de riesgo de mortalidad.	96
4.4.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.	97
4.4.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.	99
4.4.4. Interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor.	99
4.5. <i>Complicaciones postrasplante.</i>	102
4.5.1. No función primaria.	102
4.5.2. Rechazo celular agudo.	103
4.5.3. Complicaciones biliares.	103
4.5.4. Complicaciones vasculares.	103
4.5.5. Complicaciones infecciosas.	103
5. DISCUSIÓN.	105
5.1. <i>Validez y limitaciones del estudio.</i>	107
5.1.1. Limitaciones éticas.	107
5.1.2. Limitaciones de validez interna.	107
5.1.3. Limitaciones de validez externa.	109
5.2. <i>Conclusiones comentadas.</i>	109
5.3. <i>Conclusiones.</i>	120

6. BIBLIOGRAFÍA.	121
7. ANEXOS.	133

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Trasplante hepático.

1.1.1. Perspectiva histórica del trasplante hepático.

La técnica del trasplante hepático fue descrita en 1960 aunque no fue hasta 1963 cuando se realizó el primer trasplante hepático en humanos en la Universidad de Colorado. Se trataba de un paciente de 3 años con atresia de las vías biliares que falleció en las primeras 24 horas (*Starzl et al, 1982*). Posteriormente se realizaron 6 trasplantes más con una supervivencia inferior a 7 meses (*Starzl et al, 1982*). Entre 1967-1980 con la introducción del tratamiento con azatioprina, gammaglobulina antilinfocítica y esteroides se alcanzó una supervivencia a 1 año del 24-30% (*Starzl et al, 1982. Calne et al, 1981*). En este período más del 50% de las muertes se debieron a fallo del injerto por episodios de rechazo y/o complicaciones infecciosas (*Starzl et al, 1982. Calne et al, 1981*). La introducción de la ciclosporina entre 1981-1985 permitió un mejor control de los episodios de rechazo y la supervivencia a 1 año se elevó hasta el 71% (*Starzl et al, 1981. Starzl et al, 1982. Gordon et al, 1991*). Los cambios en el tratamiento inmunosupresor unido a la mejoría en la técnica quirúrgica, en la preservación del injerto y en el tratamiento de las complicaciones infecciosas han llevado a un aumento progresivo de la supervivencia (*Figura 1-1*) (*Jain et al, 2000*). A partir de 1983 el trasplante hepático se convirtió en una opción terapéutica consolidada para los pacientes con hepatopatías avanzadas (*Jain et al, 2000*).

En España el primer programa del trasplante hepático se inició en 1984, con los primeros implantes que se realizaron en el Hospital de Bellvitge en Barcelona (*Cuende, 2002*). Desde entonces se ha producido un incremento notable de la actividad y hoy en día España es el país en el que más trasplantes hepáticos se realizan por millón de habitantes, representando el 10% de todos los trasplantes hepáticos del mundo (*Cuende, 2002*). En 1997 comenzó a funcionar un registro nacional que recoge la información referente a la donación, la actividad de trasplantes y la evolución de los trasplantes (*Cuende, 2002*). En la 8ª memoria del registro español (RETH) han participado 23 centros y están recogidos los datos de 12678 trasplantes realizados durante el período 1984-2005, lo cual supone el 98,6% de todos los trasplantes realizados en el territorio nacional (*RETH 1984-2005*).

En nuestro país también se ha producido una mejoría progresiva de la supervivencia postrasplante. En el período 1984-1987 la supervivencia a 1 año era del 56% y en los trasplantes realizados entre 2000-2002 fue del 85,5% (*Figura 1-2*) (*RETH 1984-2005*). Hoy en día la supervivencia del paciente tras el trasplante hepático en España se sitúa en torno al 50% a los 15 años (*RETH 1984-2005*).

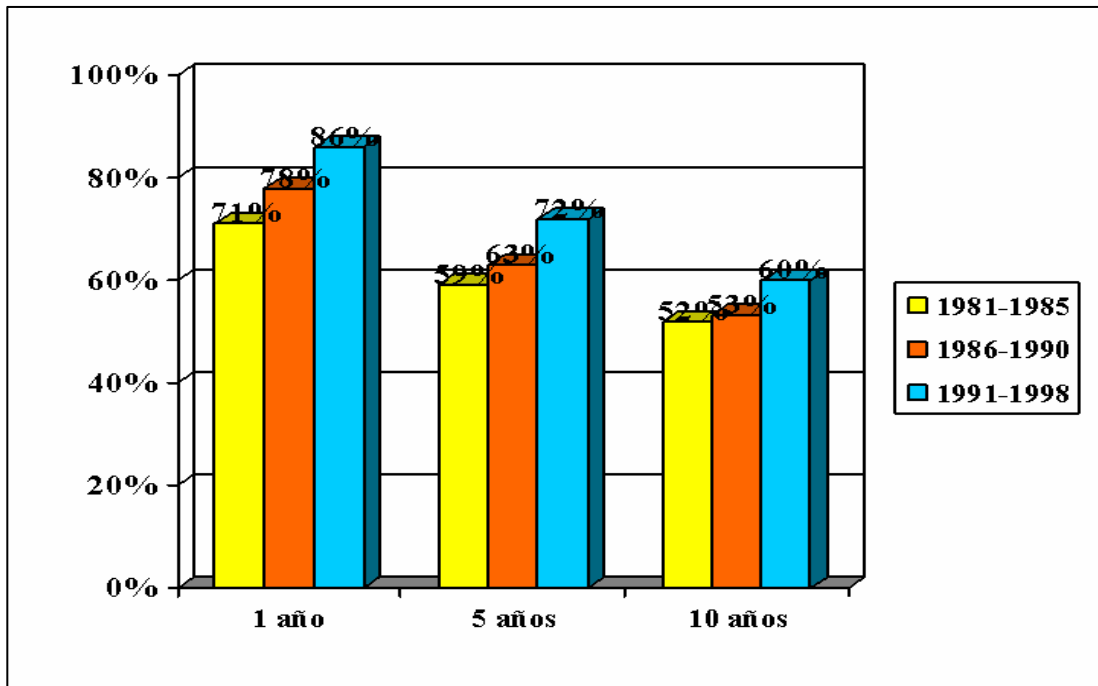


Figura 1-1: Supervivencia del paciente según la fecha de trasplante (*Jain et al, 2000*).

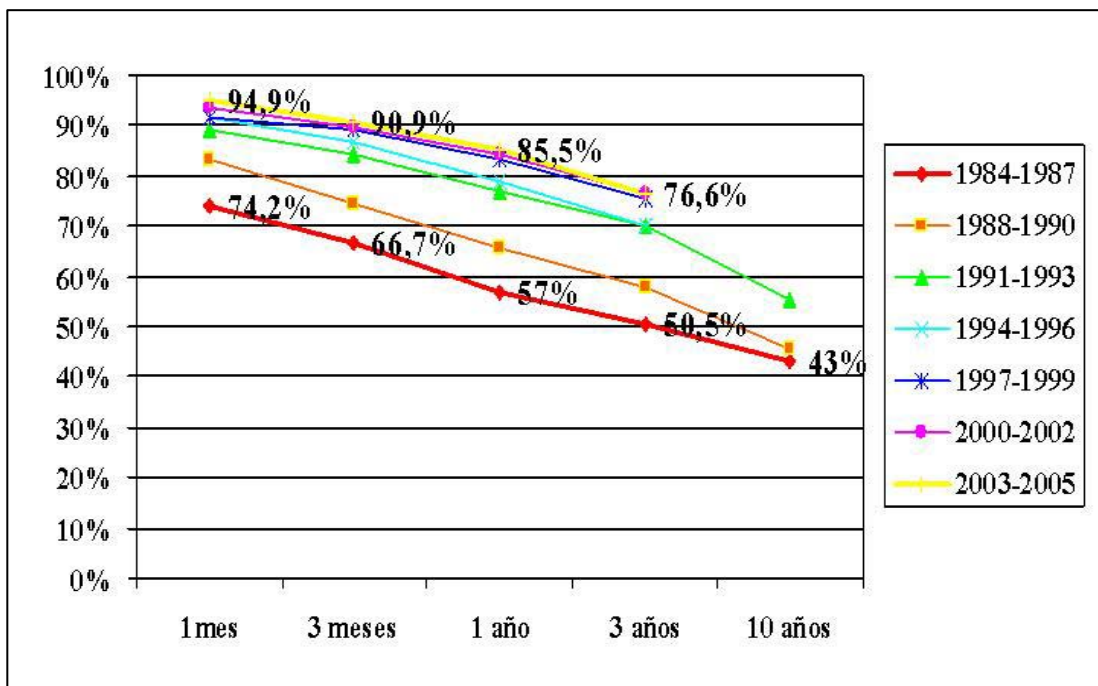


Figura 1-2: Supervivencia del paciente según la fecha de trasplante (*RETH 1984-2005*).

1.1.2. Estrategias para aumentar el *pool* de donantes.

Los resultados excelentes en la supervivencia a largo plazo y en la calidad de vida de los pacientes trasplantados hace que el número de candidatos a trasplante haya aumentado, pero no se ha acompañado de un incremento paralelo del número de donantes. Este desbalance conlleva un aumento del tiempo hasta el trasplante y un incremento de la mortalidad de los pacientes en lista de espera. Según datos del RETH, en 1992 el 79% de los pacientes en lista de espera fue trasplantado antes de 3 meses, mientras que en el año 2005 sólo el 46,3%. La mortalidad en lista de espera oscila desde el 4,2% en 1992 al 8,8% en el año 2005 (*Figura 1-3*) (*RETH 1984-2005*).

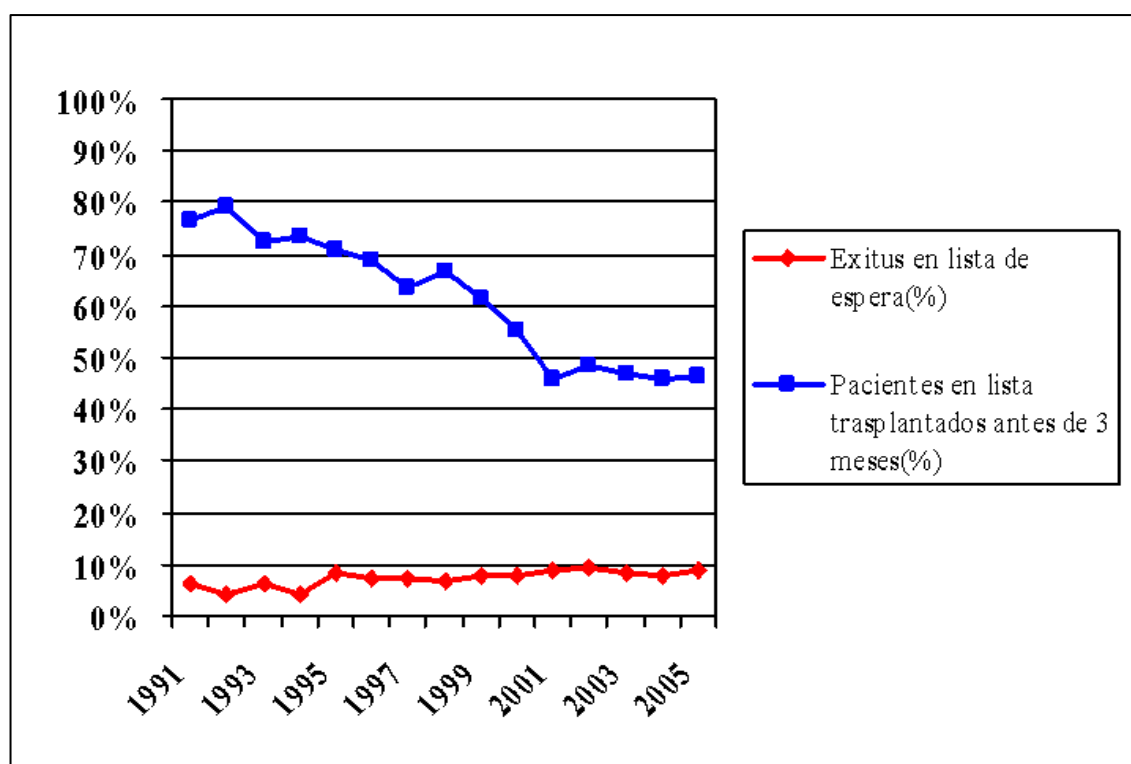


Figura 1-3: Mortalidad en lista de espera (*RETH 1984-2005*).

Debido al desajuste entre el número de donantes y de candidatos los distintos equipos de trasplante han ideado diferentes métodos para incrementar el número de órganos:

1. *Split*. La división del hígado en 2 partes permite trasplantar a 2 receptores con un único donante. Habitualmente el lóbulo derecho se utiliza para un adulto y el izquierdo para un adulto de bajo peso o un receptor infantil (*Wiesner et al, 2003*). Es una técnica que no se

puede realizar en todos los casos: debe tratarse de un receptor estable y un donante ideal sin otros factores de riesgo para minimizar la posibilidad de no función primaria (Trotter, 2000). En algunas series la supervivencia del injerto es menor (Adam et al, 2003. Wiesner et al, 2003) y hay un mayor número de complicaciones biliares (Weisner et al, 2003. Sebagh et al, 2006). Las principales indicaciones serían: receptores de bajo peso en los que el tiempo de espera hasta conseguir un órgano compatible con su tamaño es muy largo (Trotter, 2000). También estaría indicada en pacientes con hepatopatías colestáticas (Neuhaus, 2005) que tienen que esperar mucho tiempo y con mala calidad de vida hasta lograr el trasplante.

2. *Donante vivo*. Es una técnica muy desarrollada en Japón donde el trasplante de donante cadáver estaba prohibido por motivos culturales. Uno de los principales inconvenientes es la morbilidad perioperatoria del donante que se sitúa en torno al 14-20% y la mortalidad del donante alrededor del 0,2-0,3% (Adam et al, 2003. López-Navidad et al, 2003. Wiesner et al, 2003). La supervivencia del injerto a corto plazo es similar a la del trasplante convencional (López-Navidad et al, 2003) pero los resultados son peores en receptores que necesitan un trasplante urgente (Wiesner et al, 2003. Neuhaus, 2005). En algunas series la incidencia de complicaciones biliares y la necesidad de retrasplante es mayor (Adam et al, 2003. Wiesner et al, 2003. Sebagh et al, 2006). Las indicaciones serían las mismas que para el *split*. Además es una técnica útil en pacientes con hepatocarcinoma en los que el tiempo en lista de espera podría contraindicar el trasplante por progresión de la enfermedad (Wiesner et al, 2003).
3. *Donantes en asistolia*. En estos casos la muerte del donante es definida por la parada cardíaca y no por criterios neurológicos. Los mejores resultados se obtienen en aquellos casos en los que la parada cardíaca es “controlada” (Reddy et al, 2004). Uno de los principales inconvenientes de esta técnica es el mayor tiempo de isquemia y el mayor riesgo de disfunción del injerto. La supervivencia empeora más si la situación clínica del receptor es mala. En algunas series la incidencia de complicaciones biliares y vasculares es mayor (Reddy et al, 2004).
4. *Trasplante dominó*. Útil en trastornos metabólicos hepáticos, como la paraamiloidosis o la hiperoxaluria primaria, que causan enfermedad sistémica sin afectar al resto de las funciones hepáticas (Azoulay et al, 1999). El paciente con esta enfermedad recibe el trasplante de un donante cadáver y su órgano es utilizado para trasplantar a un receptor de edad más avanzada. Los síntomas de la paraamiloidosis tardan 20-30 años en desarrollarse por lo que la supervivencia del paciente a corto plazo no se vería afectada (Wiesner et al, 2003). Está indicado en receptores con hepatocarcinoma, con más de 60 años o con grupos sanguíneos raros en los que un trasplante convencional no llegaría a tiempo (Azoulay et al 1999. Thalheimer y Capra, 2002).
5. *Órganos marginales*. De todas las técnicas para aumentar el *pool* de donantes es la que ha experimentado un mayor desarrollo y será analizada en detalle a continuación.

1.2. Donantes marginales.

1.2.1. Concepto.

No hay una definición universal del donante marginal pero los distintos autores coinciden en considerar a los donantes marginales como aquellos con factores de riesgo relacionados con una peor evolución del injerto y/o del receptor a corto o a largo plazo (*Briceño et al, 2000. Busuttil y Tanaka, 2003. Loinaz y González, 2000. López Navidad y Caballero, 2003*). El término donantes marginales se refiere a un grupo de donantes de alto riesgo basado en características demográficas, clínicas, de laboratorio y/o datos histológicos (*Meléndez y Keaton, 1999*), aunque el criterio más usado es el de injertos procedentes de donantes de edad avanzada.

Criterios tradicionales
Edad del donante <50 años.
No enfermedad hepatobiliar.
No traumatismo hepático, isquemia ni infección.
No enfermedad sistémica con repercusión hepática: hipertensión severa, diabetes tipo 1, enfermedad colagenovascular.
No enfermedades transmisibles.
No neoplasia (excepto SNC).
No traumatismo abdominal severo.
Estabilidad hemodinámica y respiratoria: TAS>100 mmHg. PVC>5 cmH2O. Aceptable pO2 y hemoglobina. Diuresis>50ml/h y creatinina normal. Dopamina <10 ug/Kg/mi. Dosis bajas de vasopresina.

Figura 1-4: Criterios para la selección de donantes (*Loinaz y González, 2000*).

La definición de donante marginal es un concepto dinámico (*Loinaz y González, 2000*), lo que hace 15-20 años era considerado como marginal ahora es considerado como normal. Por otra parte, la evolución del conocimiento médico hizo que otros factores antes desconocidos como la infección por VIH del donante sea una contraindicación para el trasplante (*Loinaz y González, 2000*). Cuando se empezó a realizar el trasplante, era necesario

demostrar que era una opción terapéutica viable y para obtener los mejores resultados posibles los criterios para la selección de donantes y receptores eran muy estrictos (Alexander y Zola, 1996). El protocolo usado en 1986 para la selección de donantes en el Hospital Doce de Octubre (Loinaz y González, 2000) venía definido por unos criterios muy estrictos (Figura 1-4). En la revisión realizada por Alexander y cols también se pone de manifiesto el cambio de criterios a la hora de aceptar órganos (Alexander y Zola, 1996) (Figura 1-5).

La expansión de los criterios para la selección de donantes permite aumentar el *pool* de órganos pero es importante precisar si va a suponer una mayor morbi-mortalidad postrasplante. Por otro lado la exclusión de estos donantes limita el número de órganos disponibles y se acompaña de un aumento del tiempo de espera y una mayor mortalidad en lista. Es necesario encontrar un punto de equilibrio entre la escasez de órganos y mortalidad en lista de espera con la supervivencia tras el trasplante.

Límites iniciales	Límites recientes
No infección bacteriana ni fúngica sistémica.	No infección del órgano donado. Se acepta infección sistémica bacteriana o fúngica que responda a tratamiento.
No infección viral.	No VIH. No hepatitis B ni C. No Creutzfeld-Jakob.
No diabetes.	No diabetes si es trasplante pancreático.
No HTA.	No HTA/HipoTA sólo si hay daño tisular.
No anomalías funcionales / anatómicas.	Se aceptan anomalías menores.
En trasplante renal Cr<1,3.	En trasplante renal Cr<3.
En trasplante cardíaco no uso de aminas.	En trasplante cardíaco dopamina <20 ug/Kg/mi.
En trasplante hepático enzimas normales.	En trasplante hepático se acepta elevación de enzimas si MEGX-test y la biopsia hepática son normales.

Figura 1-5: Criterios para aceptar órganos (Alexander y Zola, 1996).

1.2.2. Suma de factores de riesgo.

Diferentes autores han intentado elaborar un *score* pretrasplante que permita predecir el riesgo de mala evolución tras el trasplante (*Figura 1-6*) (*Briceño et al, 2000. Tekim et al, 2004*). En el trabajo de Briceño, de los injertos con 4 puntos en el *score* el 40% desarrolló una disfunción tardía mientras que si tenían 1 o 0 puntos la disfunción ocurría en el 2-3% de los casos (*Briceño et al, 2000*). En el trabajo de Tekim y cols, en el grupo de donantes marginales un tiempo de isquemia superior a 12 horas incrementaba el riesgo de disfunción primaria desde el 15,5% al 41,5% (*Tekim et al, 2004*). Aunque ninguno de ellos ha permitido establecer un sistema universal para predecir la evolución postrasplante, sí han puesto de manifiesto que la suma de factores incrementa el riesgo de mala evolución postrasplante (*Briceño et al, 2000. Tekim et al, 2004. Moore et al, 2005*).

Autor-año	Score	Puntuación		
Briceño-2000	2 puntos: Na>155. Aminas a dosis altas.	0	S. injerto:92%	Disfunción T:2%
	1 punto: Edad donante> 60. UCI>4 días. Isquemia fría>13 hs. HipoTA>1 h. BB>2 mg/dL GOT>170 o GPT>140 U/L	1	S.injerto:86%	Disfunción T:3%
		2	S.injerto:83%	Disfunción T:11%
		3	S.injerto:60%	Disfunción T:26%
		4	S.injerto:50%	Disfunción T:40%
Tekim-2004	DS:20,06s±0,44 a	DS>23+ isquemia fría>12 hs.	Disfunción 1ª:41,5%	
		DS>23 + isquemia fría<12 hs.	Disfunción 1ª:15,5%	

Figura 1-6: Score pretrasplante.

DS: Score del donante. S: esteatosis macrovesicular (si≥30% s: 1). Si DS>23: donante marginal. a: edad del donante (años). S. injerto: Supervivencia del injerto a los 6 meses. Disfunción T: disfunción tardía.

Además de considerar los factores que definen a un donante marginal, también es importante tener en cuenta la interacción con las características del receptor y del trasplante hepático (*López Navidad y Caballero, 2003*). De esta manera, según un modelo hipotético, en

un injerto procedente de un donante de menos de 60 años trasplantado en un receptor en un buen estado funcional y con menos de 12 horas de isquemia la probabilidad de supervivencia del injerto a los 5 años sería del 75%. En cambio en el caso de un injerto procedente de un donante \geq de 60 años trasplantado en un receptor en mal estado funcional y con un tiempo de isquemia \geq 12 horas la probabilidad de supervivencia a los 5 años disminuiría al 20% (*Moore et al, 2005*).

Para evitar la suma de factores de riesgo se han propuesto dos posibles estrategias. La primera consiste en utilizar los donantes marginales en receptores en buen estado funcional. La segunda en actuar sobre factores de riesgo modificables como el tiempo de isquemia fría manteniéndolo lo más corto posible.

Factores del receptor	Factores perioperatorios	Factores del donante
Edad. Situación médica del receptor: -estancia en unidades de críticos. -trasplante hepático urgente. -estadio funcional. -insuficiencia renal. Retrasplante.	Tiempo de isquemia caliente. Consumo de hemoderivados.	Tiempo de isquemia fría. Esteatosis. Hipernatremia. Estancia en unidades de críticos. Inestabilidad hemodinámica o uso de aminos. Infecciones. Tumores malignos. <i>Sex mismatch</i> . Edad. Causa de muerte.

Figura 1-7: Factores que influyen en la evolución del trasplante.

La selección de donantes y la adjudicación de órganos es un sistema subjetivo y en ausencia de parámetros objetivos la decisión de usar un órgano marginal depende del equipo de trasplante (*Meléndez y Heaton, 1999*). A la espera de estudios prospectivos, los principales factores utilizados en la literatura para definir un donante como marginal o subóptimo son:

- Tiempo de isquemia fría.
- Presencia de esteatosis.
- Hipernatremia.
- Estancia prolongada en unidades de críticos (UCI).
- Inestabilidad hemodinámica o uso de aminos.
- Infecciones que puede transmitir el donante.

- Infecciones que puede transmitir el donante.
- Tumores malignos que puede transmitir el donante.
- *Sex mismatch*.
- Edad.
- Causa de muerte del donante.

Los factores del donante interaccionarían con las características del receptor y de la intervención quirúrgica (*Figura 1-7*).

1.2.3. Factores del receptor.

1.2.3.1. Edad del receptor.

El envejecimiento de la población también tiene su reflejo en la edad de los receptores. Tanto en el registro europeo (ELTR) como en el RETH se observa un aumento de la edad de los receptores hepáticos (*RETH 1984-2005. Adam et al, 2003*). En la 8ª memoria del RETH el porcentaje de receptores con edad igual o superior a 60 años ha pasado del 8% en el trienio 1991-1993 al 28,5% en 2003-2005 (*Figura 1-8*) (*RETH 1984-2005*). De manera similar en el ELTR el porcentaje de receptores de mayores de 60 años ha pasado del 5% en 1980 al 20% en 2001 (*Adam et al, 2003*).

En un trabajo realizado por el grupo de Pittsburg en el que se recogen los datos de 4000 trasplantes realizados entre 1981-1998 también se aprecia un incremento de los receptores de más de 60 años que pasó del 6% en el período 1981-1985 al 21% en 1991-1998 (*Jain et al, 2000*). En este estudio los receptores de 3-19 años son los que tienen mejor supervivencia mientras que los de más de 60 años son el grupo con peor supervivencia. Aunque las diferencias en la supervivencia ya son significativas a 1 año (80% vs 76%), son mucho mayores a los 5 años (76% vs 67%) y a los 10 años (72% vs 55%). Sin embargo a pesar del aumento de la edad de los receptores y de los donantes la supervivencia global del trasplante hepático en el período 1991-1998 es mejor que en 1981-1985 (*Jain et al, 2000*). Por tanto ni la edad de los donantes ni la de los receptores debe ser una contraindicación para el trasplante.

En los datos del RETH y del ELTR también se ve una peor supervivencia en los receptores de más edad (*Figura 1-9*) (*RETH 1984-2005. Adam et al, 2003*). Así en el ELTR la supervivencia en el grupo de receptores de 16-45 años fue 71%, mientras que entre 46-60 años fue 67% y en receptores de más de 60 años fue 63% (*Adam et al, 2003*). En el RETH el grupo de receptores con edades comprendidas entre 16-39 años tienen mejor supervivencia que aquellos con edades entre 40-59 años y que el grupo de mayores de 60 años. Las diferencias no se ven en la supervivencia a corto plazo sino que se ponen de manifiesto en la supervivencia a los 3 años (16-39 años vs 40-59 años vs ≥ 60 años: 73% vs 70% vs 67%) y a

los 10 años (16-39 años vs 40-59 años vs ≥ 60 años: 58% vs 51% vs 44%) (*RETH 1984-2005*). Sin embargo ni en el análisis univariante ni en el multivariante la edad del receptor mayor de 65 años es un factor que incrementa el riesgo de fallo del injerto (*RETH 1984-2005*).

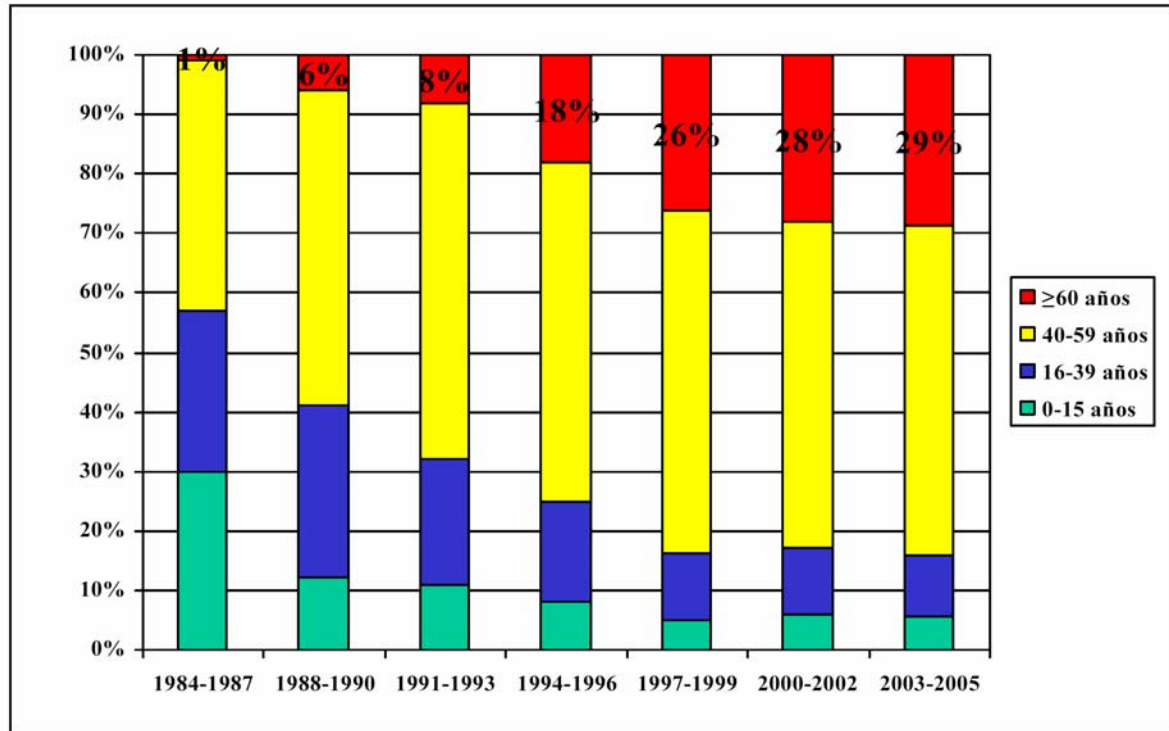


Figura 1-8: Evolución de la edad del receptor en España (*RETH 1984-2005*).

En algunos trabajos se ha puesto de manifiesto una tendencia a utilizar hígados de donantes de edad avanzada en receptores de más edad (*Grazi et al, 2001. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Verran et al, 2001*) con diferencias que van de los 6 a 13 años entre la edad media de los receptores de órganos “añosos” y la de los receptores de donantes jóvenes. Una cuestión sin aclarar es si la combinación donante y receptor de edad avanzada lleva consigo una peor evolución postrasplante. En algunos estudios (*Russo et al, 2004. Grazi et al, 2001*) el uso de donantes de edad avanzada en el grupo de receptores de más edad no se asocia a peor pronóstico. En el trabajo de Grazi y cols la edad media de los receptores de donantes de edad avanzada era 7 años más que la de los receptores de donantes jóvenes (*Grazi et al, 2001*) sin que se observasen diferencias significativas ni en la supervivencia ni en los episodios de rechazo ni en la incidencia de no función primaria (*Grazi et al, 2001*). En la misma línea Russo y cols observan que los receptores mayores de 60 años trasplantados con donantes de

más de 60 años tienen igual supervivencia que los receptores menores de 40 años (62% vs 66%) (*Russo et al, 2004*).

En sentido contrario otros autores sugieren que la combinación de donante y receptor de edad avanzada se asocia a peor pronóstico (*Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Verran et al, 2001*). Sin embargo la presencia de factores de confusión como etiologías con peor evolución, como mayor porcentaje de hepatopatía por virus C (*Neipp et al, 2004. Verran et al, 2001*), de hepatocarcinoma (*Nardo-2004, Neipp-2004*) o de fallo hepático fulminante (*Verran et al, 2001*) dificulta la extracción de conclusiones. En el trabajo de Nardo y cols aunque no había diferencias en el porcentaje de hepatopatía por virus C, la mayoría de los éxitos en el grupo donante/receptor de edad avanzada fueron por recidiva vírica (38,5% vs 8%) (*Nardo et al, 2004*). En otros trabajos además el estadio funcional en los receptores de más de edad era peor (*Verran et al, 2001*). Por otra parte ninguno de estos estudios fue diseñado para ver el efecto de la asociación de donante y receptor de edad avanzada en la evolución postrasplante. Únicamente en uno de ellos la edad del receptor fue un factor de riesgo para el fallo del injerto a largo plazo pero no a corto plazo (*Neipp et al, 2004*).

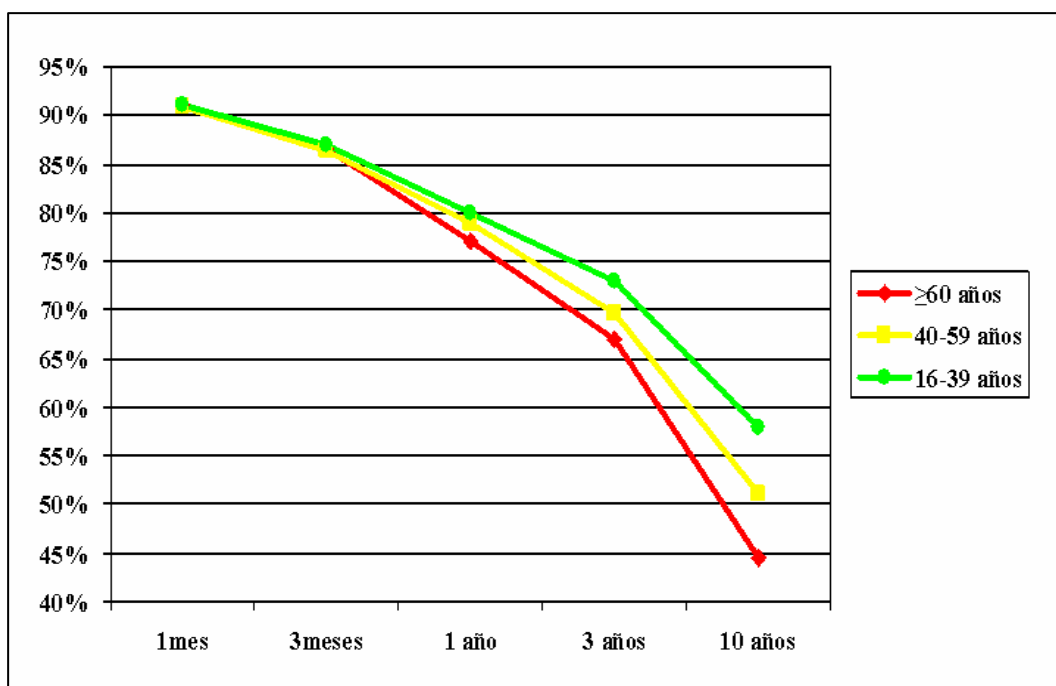


Figura 1-9: Supervivencia del injerto según la edad del receptor adulto en España (*RETH 1984-2005*).

1.2.3.2. Situación médica del receptor.

Los resultados del trasplante hepático son peores en aquellos receptores que necesitan un trasplante hepático con urgencia (*Moore et al, 2005. Neipp et al, 2004. Busquets et al, 2001. Russo et al, 2004*) y en aquellos que están hospitalizados en el momento de la intervención (*Detre et al, 1995. Hoofnagle et al, 1996. Marino et al, 1995, Moore et al, 2005. Deschenes et al, 1998. Cuende, 2002. RETH 1984-2005*). Este efecto es mayor cuando se suma la presencia de otros factores de riesgo como la esteatosis en el donante, el tiempo de isquemia fría largo o la edad del donante (*Strasberg et al, 1994. Moore et al, 2005*).

El aumento de la mortalidad y la pérdida del injerto se produce sobretudo a corto plazo (*Detre et al, 1995. Marino et al, 1995. Busquets et al, 2001. Cuende, 2002*) aunque en algunos estudios se observa también peor evolución a largo plazo (*Moore et al, 2005. Neipp et al, 2004*). Busquets y cols muestran que entre los factores relacionados con la mortalidad en el primer mes postrasplante está la hospitalización del receptor en UCI (RR: 19; IC 95%:3,4-114) (*Busquets et al, 2001*). En el trabajo de Moore y cols la necesidad de trasplante hepático urgente (por fallo hepático fulminante o no función primaria) o la hospitalización en UCI previa al trasplante se asocia a peor supervivencia a los 5 años del injerto (71% vs 60%; $p<0,05$) y del receptor (75% vs 65%; $p<0,05$). Por otra parte la necesidad de retrasplante en estos pacientes se multiplica por 3 (21% vs 7%) (*Moore et al, 2005*). En el trabajo de Deschenes la estancia en UCI o en planta previa al trasplante multiplica por 2 la incidencia de disfunción primaria (OR: 2,3; IC 95%:1,16-4,45) (*Deschenes et al, 1998*).

Otros parámetros que se han relacionado con los resultados del trasplante son el estadio Child y la función renal pretrasplante del receptor (*Busuttil y Tanaka, 2003. Deschenes et al, 1998. Detre et al, 1995. Hoofnagle et al, 1996. Russo et al, 2004*). Una puntuación superior a 11 en la clasificación Child multiplica por 8 el riesgo de mortalidad perioperatoria (OR: 8; IC 95%: 0,03-0,57) (*Filipponi et al, 2002*). Algunos autores han relacionado la incidencia de disfunción primaria con las cifras de protrombina y los valores de bilirrubina del receptor (*Deschenes et al, 1998*). La insuficiencia renal pretrasplante también podría aumentar el riesgo de disfunción del injerto y la mortalidad (*Busuttil et al, 2003. Detre et al, 1995. Russo et al, 2004*).

1.2.3.3. Retrasplante.

El retrasplante es uno de los factores del receptor relacionados con una peor evolución (*Marino et al, 1995*) y la supervivencia empeora proporcionalmente al número de retrasplantes realizados (*Jain et al, 2000. Adam et al, 2003. RETH 1984-2005*). Según datos del registro europeo de trasplante hepático (ELTR) la supervivencia a los 5 años para el 2º y el 3º trasplante es del 42% y 37% mientras que para el primero es del 63% (*Adam et al, 2003*).

El trasplante hepático previo multiplica por 3 las posibilidades de fallo del injerto (OR: 3, IC 95%:1,68-5,45) (Marino et al, 1995).

1.2.4. Factores perioperatorios.

1.2.4.1. Tiempo de isquemia caliente.

El tiempo de isquemia caliente se define como el tiempo que transcurre desde que el injerto es retirado de la solución de preservación hasta que se produce la anastomosis vascular y la reperusión del mismo (Totsuka et al¹, 2004). Depende fundamentalmente de la técnica quirúrgica. La introducción de la técnica de Piggyback en 1989 (Tzakis et al, 1989) ha permitido reducir el tiempo de la intervención y de isquemia caliente (Jovine et al, 1997) y minimizar el efecto de la isquemia caliente sobre el injerto. Un tiempo de isquemia caliente superior a los 45 minutos (Totsuka et al¹, 2004) o a los 60 minutos (Cisneros et al, 1991) incrementa el riesgo de fallo precoz del injerto. Por otra parte un tiempo de isquemia caliente prolongado potencia el efecto del tiempo de isquemia fría sobre la función del injerto (Totsuka et al², 2004). De este modo si el tiempo de isquemia fría es mayor de 12 horas, un tiempo de isquemia caliente superior a 45 minutos incrementa el fallo del injerto del 10% al 43% (Totsuka et al², 2004).

1.2.4.2. Consumo de hemoderivados.

El consumo de hemoderivados refleja diversos eventos que se producen durante la intervención incluyendo la hipotensión intraoperatoria, la dificultad del procedimiento y la experiencia del equipo (Strasberg et al, 1994). Algunos autores han relacionado el consumo de hemoderivados con el desarrollo de disfunción primaria (Tekin et al, 2004. González et al, 1994), la mortalidad perioperatoria (Filipponi et al, 2002) y la pérdida del injerto (Rull et al, 2003). En el trabajo de Filipponi y cols la necesidad de más de 4 unidades de plasma fresco congelado en el período postoperatorio multiplica por 3 el riesgo de mortalidad perioperatoria aunque sin alcanzar significación estadística en el análisis multivariante (RR: 3,55; 0,5-23,5, $p>0,05$) (Filipponi et al, 2002). En el estudio realizado por Rull y cols cuando se asocia el consumo intraoperatorio de más de 10 unidades de hematíes con la presencia de otro factor de riesgo del donante, la pérdida de injerto a los 6 meses pasa del 16% al 39% ($p<0,05$) (Rull et al, 2003). Además si la edad de donante es mayor de 65 años y el receptor necesita más de 10 concentrados de hematíes, la supervivencia del injerto a los 2 años cae del 70% al 48% ($p<0,05$). Este efecto nocivo no se observa cuando el receptor se trasplanta con un donante de menos de 65 años (Rull et al, 2003).

1.2.5. Factores del donante.

1.2.5.1. Tiempo de isquemia fría.

El tiempo de isquemia fría se suele definir como el tiempo que transcurre desde que se produce el clampaje en el donante hasta que el órgano es retirado de la solución de preservación para implantarlo en el receptor. Una de las principales causas de disfunción del injerto es el daño isquemia-reperfusión o de preservación. El punto diana es la lesión de las células endoteliales que son más sensibles que los hepatocitos a la isquemia fría. Como consecuencia de la isquemia fría y de la perfusión posterior se produce una apoptosis y necrosis coagulativa de las células endoteliales. Los polimorfonucleares y las plaquetas se adhieren a las zonas necróticas que quedan expuestas a la circulación. Esta unión produce la liberación de moléculas proinflamatorias y procoagulantes que terminan con la obstrucción de los sinusoides hepáticos y con la hipoxia hepatocitaria. Adicionalmente durante la perfusión se activan las células de Kupffer y liberan citoquinas y radicales libres que son dañinos para las células endoteliales y los hepatocitos (*Busuttil et al, 2003*). El daño de isquemia-reperfusión viene definido desde el punto de vista bioquímico por una recuperación más lenta de la función de síntesis hepática y elevación de los parámetros de colestasis. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por balonización de los hepatocitos e infiltrado inflamatorio portal con afectación de los ductos (*Yersiz et al, 1995. Briceño et al, 2002*).

El tiempo de isquemia fría es un factor de riesgo conocido en el desarrollo del daño de isquemia-reperfusión y en la disfunción del injerto (*Mor et al, 1992. Tekin et al, 2004. Moore et al, 2005. Briceño et al, 2002*). En un estudio realizado por Mor y cols un tiempo de isquemia superior a las 18 horas se asocia a más riesgo de daño hepatocelular severo postreperfusión (30,8% vs 12,8 %; $p>0,05$). En el trabajo de Briceño y cols un tiempo de isquemia superior a 14 horas multiplica por 2 el riesgo de daño de isquemia-reperfusión. También se ha visto una correlación entre la severidad del daño de preservación y el desarrollo de disfunción del injerto (*Briceño et al, 2002*). En el trabajo de Briceño y cols el 4% de los injertos con daño de preservación grado 0 desarrollaron disfunción primaria del injerto frente al 40% de los injertos con daño de preservación grado IV (*Briceño et al, 2002*). La pérdida de injerto fue mayor en los casos de daño hepatocelular severo postreperfusión (a las 2 semanas: 29 vs 5%; $p<0,05$ y a los 3 meses: 29% vs 14%; $p<0,05$) (*Mor et al, 1992*).

El efecto negativo del tiempo de isquemia sobre la función del injerto es aditivo al de otros factores como la esteatosis y la edad del donante (*Tekin et al, 2004. Briceño et al, 2002. Moore et al, 2005*). En un trabajo realizado por Moore y cols el tiempo de isquemia superior a 12 horas se asocia a una peor supervivencia del injerto (71% vs 58%; $p<0,05$) y del receptor (77% vs 64%; $p<0,05$) a los 5 años. En este trabajo la edad del donante superior a 60 años, el tiempo de isquemia mayor de 12 horas y el mal estado funcional del receptor son factores de riesgo independientes y con efecto aditivo para una peor evolución del donante y del receptor

(Moore et al, 2005). En el trabajo de Briceño y cols con 1 factor de riesgo la incidencia de disfunción primaria era del 4,1% mientras que si había 4 factores era del 30% (Briceño et al, 2002).

En función de su duración el tiempo de isquemia puede clasificarse como factor de riesgo relativo o contraindicación absoluta (Strasberg et al, 1994). Un tiempo igual o mayor a 30 horas sería una contraindicación para el trasplante por asociarse a no función del injerto (Strasberg et al, 1994). Está sin establecer cuál es el tiempo de isquemia fría ideal aunque parece que cuanto más corto mejor. La mayoría de los trabajos consideran un límite arbitrario entre 12-18 horas para considerar al tiempo de isquemia como factor de riesgo relativo (Mor et al, 1992. Moore et al, 2005. Tekin et al, 2004. Briceño et al, 2002. Totsuka et al, 2004').

Se han ideado diversas medidas para disminuir el efecto deletéreo del tiempo de isquemia sobre el injerto. Una de ellas es la utilización de la solución de Wisconsin que ha demostrado ser efectiva en la prevención del daño tisular durante la isquemia y permite alargar el tiempo de isquemia (Busuttil et al, 2003. Mor et al, 1992). El objetivo es prevenir los efectos de la hipotermia que incluyen el edema celular, la acidosis intracelular, el deterioro del metabolismo energético y la acumulación de precursores de radicales libres de oxígeno (Busuttil et al, 2003). Otro método es evitar la asociación con otros factores de riesgo no modificables como la edad del donante, la presencia de esteatosis o el mal estado funcional del receptor. Los hígados esteatósicos (Busuttil et al, 2003) y los de donantes de edad avanzada (Yersiz et al, 1995. Briceño et al, 2002) son más sensibles a la isquemia, de modo que ante un mismo tiempo de isquemia el daño de preservación es mayor.

1.2.5.2. Esteatosis.

La presencia de esteatosis hepática en los donantes varía entre 9-26% (Ureña et al, 1999). Un órgano se considera esteatósico cuando los depósitos de lípidos representan más del 5% de su peso (Ureña et al, 1999). La esteatosis se ha clasificado según el tamaño de las vacuolas en macroesteatosis cuando las vacuolas son de tamaño grande y desplazan el núcleo. Cuando la grasa se distribuye en vacuolas que son más pequeñas que el núcleo y no lo desplazan se habla de microesteatosis (Ureña et al, 1999). Según la cantidad de lípidos la esteatosis se clasifica en tres grupos: esteatosis ligera (hay vacuolas en menos del 30% de los hepatocitos), moderada (afecta 30-60% de los hepatocitos) y severa (afecta a más del 60% de los hepatocitos) (D'Alessandro et al, 1991). Ambas clasificaciones a pesar de ser morfológicas tienen repercusiones clínicas (Figura 1-10).

Los factores relacionados con la presencia de esteatosis hepática son: el consumo de alcohol, la diabetes, la obesidad, la edad avanzada, la acidosis metabólica, la sepsis y la malnutrición (Ureña et al, 1999. D'Alessandro et al, 1991. Fishbein et al, 1997. Busuttil et al, 2003. Loinaz et al, 2000. Meléndez et al, 1999). También se ha descrito que tras la muerte cerebral se produce un desplazamiento de los lípidos hacia el citoplasma hepático y esto

explicaría un mayor porcentaje de esteatosis (Ureña *et al*, 1999). El depósito de lípidos produce alteraciones de la microcirculación e incrementa la severidad de las lesiones que se producen en el período de isquemia-reperfusión (Ureña *et al*, 1999. Busuttil *et al*, 2003). Como consecuencia de esto se produce un daño hepático más severo en el período postoperatorio inmediato que según el tipo y la intensidad de la esteatosis puede incrementar el riesgo de pérdida del injerto y/o muerte del receptor.

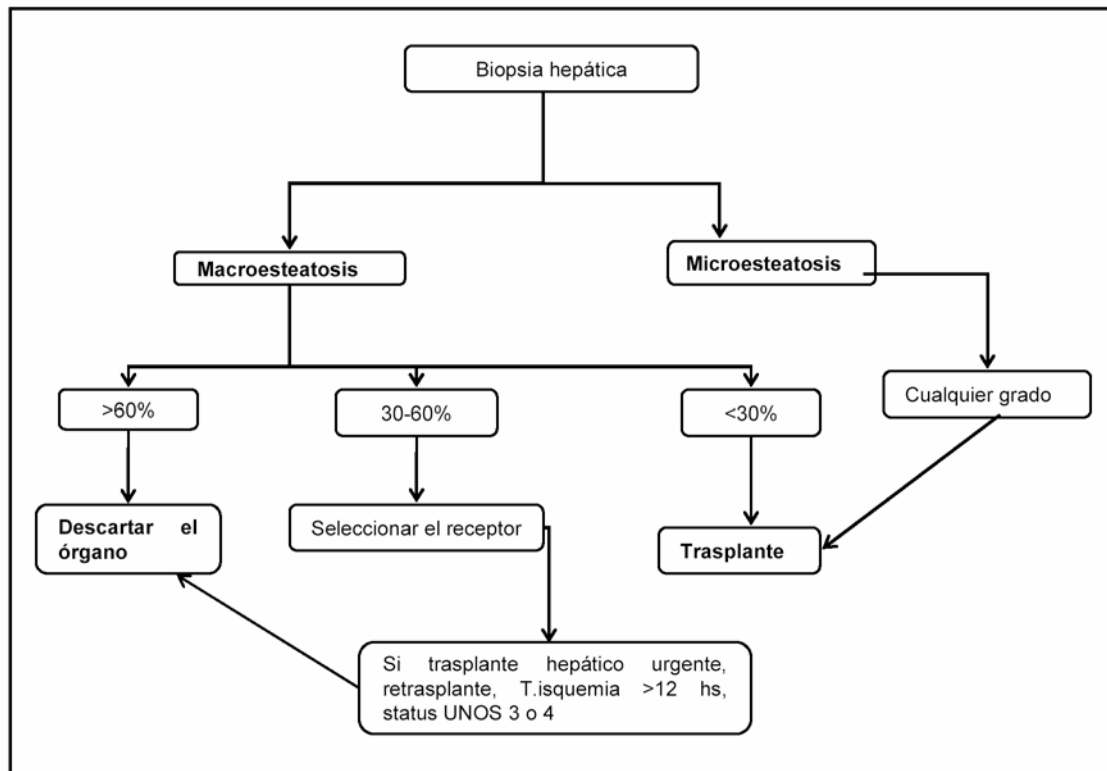


Figura 1-10: Valoración de la esteatosis hepática mediante biopsia hepática en tiempo O (Ureña *et al*, 1999).

La esteatosis macrovesicular severa (>60%) es un factor de riesgo absoluto para el desarrollo de no función primaria y por tanto es una contraindicación absoluta para el trasplante (Ureña *et al* 1999. Loinaz *et al*, 2000. Busuttil *et al*, 2003. Strasberg *et al*, 1994). La macroesteatosis moderada (30-60%) es un factor de riesgo relativo para la no función primaria. Esto quiere decir que debe evitarse la asociación con otros factores de riesgo: el tiempo de isquemia prolongado, el retrasplante, el trasplante hepático urgente, un receptor en mal estado funcional (Ureña *et al*, 1999. Strasberg *et al*, 1994). En cambio la macroesteatosis leve (<30%) no se asocia a peor función del injerto que los hígados no esteatósicos (Ureña *et*

al, 1999. López-Navidad et al, 2003. Busuttil et al, 2003). En un trabajo realizado por Zamboni y cols la presencia de esteatosis macrovesicular $\geq 25\%$ se asociaba a más riesgo de muerte de paciente (RR: 3,10; $p < 0,05$) y de fallo del injerto (RR: 1,57; $p > 0,05$). El desarrollo de no función primaria (12,5% vs 3,3%) y no función tardía (62,5% vs 1,6%) fue mayor de manera significativa en el grupo con macroesteatosis $\geq 25\%$. Merece la pena destacar que el 60% de los casos de no función tardía tenían un tiempo de isquemia total superior a 10 horas. Sin embargo la microesteatosis $> 45\%$ no se asoció ni a peor supervivencia del injerto ni del receptor (*Zamboni et al, 2001*). En el trabajo llevado a cabo por Tekin y cols la presencia de esteatosis macrovesicular moderada a severa multiplicó por 8 el riesgo de disfunción primaria (OR: 7,9; IC 95%:3,3-18,5) (*Tekin et al, 2004*). Además mientras que en los donantes no marginales el tiempo de isquemia fría no incrementaba el riesgo de disfunción primaria, en los donantes marginales (esteatosis macrovesicular moderada-severa o donante de edad avanzada) el tiempo de isquemia fría superior a 12 horas aumentó el riesgo de disfunción primaria (41,5% vs 15,5%) y de pérdida de injerto a los 3 meses (*Tekin et al, 2004*).

En cambio la microesteatosis, en cualquier grado de severidad, no contraindica el trasplante hepático. Aunque puede aumentar el riesgo de pobre función inicial no se asocia a peor supervivencia ni del injerto ni del receptor (*Ureña et al, 1999. Fishbein et al, 1997. Zamboni et al, 2001*) y además es reversible (*Fishbein et al, 1997*). En el trabajo de Fishbein y cols la supervivencia a 1 año del injerto (72,5% vs 68,5%; $p > 0,05$) y del paciente (80% vs 79,8%; $p > 0,05$) fue similar en aquellos con esteatosis microvesicular $\geq 30\%$ que en el grupo control. Además un año después del trasplante la microesteatosis había desaparecido en 14 de 24 injertos con esteatosis microvesicular previa (*Fishbein et al, 1997*).

Ningún dato clínico o bioquímico se correlaciona con la presencia de esteatosis hepática. Algún trabajo ha relacionado el peso del donante superior a 100 Kgs con mayor riesgo de daño de reperusión y de pérdida del injerto debido a la presencia de esteatosis (*Mor et al, 1992*). La biopsia hepática en el momento 0 es el patrón oro para identificar la presencia de esteatosis. Sin embargo no siempre se realiza de manera rutinaria (*Cescon et al, 2003. Grazi et al, 2001. OH-CK et al, 2000. Neipp et al, 2004. Rull et al, 2003. Tekin et al, 2004*) porque por una parte requiere la presencia de un patólogo en el momento de la extracción. Por otra parte el retrasar la implante del órgano hasta conocer el resultado de la biopsia se asocia a un aumento el tiempo de isquemia fría. La valoración de las características macroscópicas del hígado por un cirujano experto podría identificar con bastante precisión aquellos órganos con esteatosis moderada o severa (*Tekin et al, 2004*). Además esta valoración se correlaciona con la supervivencia del injerto mejor que otros parámetros objetivos como la estancia en el hospital del donante, la causa de muerte, las cifras de bilirrubina y de creatinina del donante (*Hoofnagle et al, 1996*). Algunos autores han establecido una estrecha relación entre la función del injerto y la valoración que realiza el cirujano (*Deschenes et al, 1998. Hoofnagle et al, 1996*). Así en el trabajo de Deschenes y cols si la calidad es buena la disfunción primaria ocurre en el 20% de los casos mientras que si es mala se produce en el 43% (*Deschenes et al, 1998*). De manera similar en el trabajo de Hoofnagle y cols cuando la calidad del órgano es

pobre la posibilidad de fallo del injerto se multiplica por 5 en el grupo de donantes de edad avanzada (*Hoofnagle et al, 1996*).

1.2.5.3. Alteraciones bioquímicas.

Los parámetros de laboratorio que con más frecuencia se han utilizado para definir a los donantes marginales son la elevación de las cifras de sodio y de los enzimas hepáticos (*Filipponi et al, 2002. Strasberg et al, 1994. Briceño et al, 2000. Briceño et al, 1997. Avolio et al, 1991. Greig et al, 1990. Totsuka et al, 2000*).

Es difícil valorar la repercusión que la hipertransaminemia del donante tiene en la evolución del trasplante porque el donante con grandes alteraciones en los parámetros hepáticos habitualmente es rechazado. Además los tests de función hepática utilizados son muy insensibles para medir el riesgo de daño hepático porque habitualmente el daño es en la microcirculación y los tests miden la función hepatocitaria (*Strasberg et al, 1994*). A pesar de que en algún estudio encuentran más posibilidades de fallo del injerto en aquellos donantes con elevación de las cifras de GOT (*Avolio et al, 1991*) o de bilirrubina (*Greig et al, 1990*) no se puede concluir que la alteración de estos parámetros hepáticos sea un factor de riesgo en la supervivencia del paciente ni del injerto.

El efecto deletéreo de la hipernatremia en el injerto sería resultado de una situación de edema celular y de la exacerbación del daño de reperfusión (*Busuttil et al, 2003. Totsuka et al, 2000. González et al, 1994*). Se ha relacionado la cifra de sodio superior a 150 ó 160 mEq/L con más riesgo de mortalidad perioperatoria (OR: 56,3; $p<0,05$) (*Filipponi et al, 2002*), de fallo precoz del injerto (OR: 3; $p<0,05$) (*Totsuka et al, 2004. González et al, 1994*) o de disfunción tardía (15% vs 1,8%; $p<0,05$) (*Briceño et al, 1997*). La corrección de la hipernatremia antes de la extracción del órgano podría prevenir el efecto nocivo de la misma sobre la función del injerto (*Totsuka et al, 2000*). En el trabajo de Totsuka y cols la incidencia de no función primaria fue del 18% si en el momento de la extracción la cifra de sodio era mayor de 155 mEq/L. Sin embargo si la hipernatremia se corregía antes de la extracción, la incidencia de no función primaria era del 0% (*Totsuka et al, 2000*).

1.2.5.4. Estancia en Unidades de Críticos.

El tiempo de permanencia del donante en las Unidades de Críticos no es en sí un factor de riesgo pero tras la muerte cerebral hay cambios hemodinámicos, nutricionales y hormonales que pueden influir en la calidad del injerto (*Loinaz et al, 2000. Briceño et al, 2002. Strasberg et al, 1994*). En algunos trabajos la duración de la estancia en UCI se correlaciona con el desarrollo de daño hepatocelular (*Mor et al, 1992. Briceño et al, 2002*). Así en el trabajo de Briceño y cols la estancia en una Unidad de Críticos superior a 4 días multiplica por 2 el riesgo de daño de preservación moderado-severo (RR: 1,79; $p<0,05$)

(Briceño *et al*, 2002). En otros se correlaciona con disfunción del injerto (Deschenes *et al*, 1998. Gruenberger *et al*, 1993), de modo que la estancia del donante en una Unidad de Críticos más de 3 días multiplica por 2 el riesgo de disfunción primaria (Deschenes *et al*, 1998).

1.2.5.5. Inestabilidad hemodinámica.

La inestabilidad hemodinámica viene definida por el desarrollo de algún episodio de parada cardíaca o respiratoria, el uso de aminas a dosis vasoconstrictoras o la presencia de hipotensión arterial prolongada (Mor *et al*, 1992. Briceño *et al*, 1997). El efecto común es la disminución del flujo sanguíneo hepático incrementando el riesgo de daño de isquemia-reperusión (Totsuka *et al*, 2000). La dopamina a dosis inferiores a 10 ug/Kg/minuto es segura. Sin embargo su uso a dosis superiores o a la combinación con noradrenalina se ha relacionado con peor resultado en el período postoperatorio inmediato (Strasberg *et al*, 1994). El tratamiento con dopamina a dosis superiores a 15 ug/Kg/minuto se ha asociado a daño de preservación moderado-severo (OR: 1,56; $p < 0,05$) (Briceño *et al*, 2002) y mayor riesgo de muerte postoperatoria (25% vs 8,5%; $p < 0,05$) y de no función retardada (16% vs 2,5%; $p < 0,05$) (Briceño *et al*, 1997). En cambio en otros estudios la dopamina a dosis superiores a 15 ug/Kg/minuto sólo ha incrementado el riesgo de daño hepatocelular cuando se ha asociado a la presencia de hipotensión (43,5% vs 9,8%; $p < 0,05$) (Mor *et al*, 1992).

1.2.5.6. Infecciones del donante.

1.2.5.6.1. Infecciones bacterianas o fúngicas.

Una infección o colonización bacteriana o fúngica existe aproximadamente en el 60% de los donantes cadáver, fundamentalmente a nivel respiratorio y urinario (López Navidad y Caballero, 2003). La hipotermia, hipertermia y la hipotensión no son parámetros válidos para evaluar si un donante está séptico. Habitualmente estas alteraciones de la función termoreguladora y de la tensión arterial se relacionan con la muerte cerebral. Aunque se produzca una transmisión de estas infecciones al receptor con un tratamiento adecuado no suponen una peor supervivencia del injerto ni del receptor (López Navidad y Caballero, 2003. Loinaz y González, 2000). En 1993 en el Hospital Doce de Octubre se estableció un protocolo mediante el cual en el momento de la donación se recogían muestras de secreciones bronquiales, urocultivo, hemocultivos y de colecciones. Posteriormente se instauraba un tratamiento empírico en el donante antes de la extracción y en el receptor durante 3 días que se ajustaba según los aislamientos. Entre 1994-1998 hubo 199 donantes que proporcionaron 622 órganos para 596 receptores; el 60% de los donantes tenían algún cultivo positivo, pero no hubo ningún caso de transmisión a los receptores (López Navidad y Caballero, 2003).

Las infecciones del donante que supondrían una contraindicación son (*Figura 1-11*) (*Loinaz y González, 2000*):

- Infección o colonización por gérmenes multiresistentes.
- Infección diseminada que causa la muerte del donante.
- Sepsis bacteriana con shock y disfunción orgánica.
- Fungemia.
- Meningitis por *Listeria*, tuberculosis, hongos y protozoos.

1.2.5.6.2. Infecciones por virus hepatotropos.

Los órganos procedentes de donantes con infección por virus B y virus C podrían usarse en receptores con las mismas infecciones. En el resto de los receptores sólo debería considerarse su uso en circunstancias excepcionales (*López Navidad y Caballero, 2003*). Entre el 1-12% de los potenciales donantes tienen una infección activa por virus hepatitis B demostrada por HbsAg positivo o anticuerpos antiHBc Ig M positivo. Entre el 3-50% tienen una infección pasada caracterizada por anticuerpos antiHBc Ig G positivo y HBs Ag negativo (*López Navidad y Caballero, 2003*). Los órganos procedentes de donantes antiHBc Ig G positivo/ HbsAg negativo transmiten la infección en el caso del trasplante hepático entre el 22–100% de los casos, mientras que este riesgo se reduce muchísimo si el receptor tiene anticuerpos antiHBs o antiHBc Ig G (*López Navidad y Caballero, 2003*). Los donantes con anticuerpos antiHBs no parecen transmitir la infección (*Loinaz y González, 2000. Busuttil y Tanaka, 2003*). En pacientes con cirrosis por virus B el uso de órganos con anticuerpos antiHBc Ig G positivo no afecta a la supervivencia aunque sí se asocia a 2,5 veces más riesgo de recurrencia. El tratamiento profiláctico con gammaglobulina anti hepatitis B, gammaglobulina anti hepatitis B más lamivudina, vacunación pretrasplante más lamivudina o lamivudina sólo pueden prevenir la infección en pacientes *naïve* trasplantados con donantes con infección por virus B activa o pasada (*López Navidad y Caballero, 2003*).

Aproximadamente el 5% de los donantes tienen anticuerpos anti hepatitis C y la mitad de ellos tienen RNA positivo. El uso de órganos de donantes con anticuerpos anti hepatitis C está contraindicado en receptores negativos porque el riesgo de transmisión es muy alto (*López Navidad y Caballero, 2003. Loinaz y González, 2000. Busuttil y Tanaka, 2003*). En cambio en receptores con cirrosis por virus C hay estudios que no detectan peor supervivencia del injerto ni del receptor (*López Navidad y Caballero, 2003. Busuttil y Tanaka, 2003. Testa et al, 1998*). En un trabajo realizado por Testa y cols el uso de donantes virus C + vs donantes virus C - en receptores con hepatitis C no se asoció a más riesgo de recurrencia (54,55% vs 41,74%). Además la supervivencia del injerto (71,9% vs 76,2%) y del receptor (83,9% vs 79,1%) fue similar en ambos grupos (*Testa et al, 1998*).

1.2.5.6.3. Otras infecciones.

La infección por VIH, HTLV-I/II, Creutzfeldt-Jakob son contraindicaciones absolutas para la donación (*Figura 1-11*). Sin embargo la infección por CMV, VEB, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma* y *Micobacterias* no suponen una contraindicación (*Loinaz y González, 2000*). La prevalencia de anticuerpos frente al CMV puede alcanzar el 80% en algunas poblaciones. Cuando el donante es Ig M e Ig G anti CMV positivo, el riesgo de transmisión es muy alto. En estos casos el tratamiento con ganciclovir hace que no se afecte la supervivencia del injerto ni del receptor (*Alexander y Zola, 1996*).

Contraindicaciones absolutas	<ul style="list-style-type: none"> -Infección y/o colonización por gérmenes multirresistentes. -Sepsis bacteriana con shock y/o disfunción orgánica. -Fungemia. -Meningitis por <i>Listeria</i>, tuberculosis, hongos o protozoos. -Infección por VIH, HTLV-I/II. -Creutzfeldt-Jacob. -VHB, VHC*.
------------------------------	--

Figura 1-11: Infecciones que contraindican la donación (*Loinaz y González, 2000*).

**Excepto en determinadas condiciones (ver texto).*

1.2.5.7. Tumores malignos.

La presencia de una neoplasia maligna activa es una contraindicación absoluta para la donación. En la base de datos UNOS se registraron 17 casos de neoplasias transmitidas a partir de 34.933 donantes (*Myron Kauffman et al, 2002*). Según estos datos las histologías con más riesgo de transmisión son el melanoma y el coriocarcinoma (*Busuttil y Tanaka, 2003*). Sin embargo la presencia de neoplasias cutáneas de bajo grado, carcinoma uterino o de cérvix *in situ* y tumores primarios del SNC sin metástasis extracraneales no excluyen la donación (*Kauffman et al, 2002. Busuttil y Tanaka, 2003. López Navidad y Caballero, 2003*). Además aquellos casos de neoplasias malignas tratadas con un intervalo de al menos 5 años libres de enfermedad deben considerarse curados (*López Navidad y Caballero, 2003*). En la base UNOS de 1276 trasplantes realizados con 488 donantes con antecedentes de neoplasia no hubo ningún caso de transmisión (*Kauffman et al, 2002*). Una excepción a esto serían aquellos

tumores con riesgo de recurrencia impredecible como el cáncer de mama, colon, pulmón, melanoma y carcinoma de células renales (*Myron Kauffman et al, 2002*).

1.2.5.8. Sexo del donante.

El sexo del donante y del receptor no es un criterio utilizado a la hora de la adjudicación de órganos. La influencia de la disparidad sexo donante/ receptor en la evolución postrasplante es un tema controvertido (*Figura 1-12*). Unos trabajos muestran peor evolución con todos los receptores de un injerto femenino (*Marino et al, 1995. Rutgsi et al, 2002*), otros sólo si es un varón el receptor de un órgano femenino (*Brooks et al, 1996. Matinllauri et al, 2005*) y otros buena evolución en todos los receptores varones independientemente del sexo del donante (*Grande et al, 1997. RETH 1984-2005*).

Autor-año	Tiempo	F/F	F/M	M/M	M/F	p
Marino-1995	2 años	64%/ 82%	55%/ 66%	72%/ 77%	78%/ 82%	<0,05
RETH 1984-2005	1 año	77%/-	77%/-	80%/-	77%/-	>0,05
Brooks-1996	2 años	76%/75%	56%/62%	73%/73%	76%/74%	<0,05
Matinlauri-2005	10 años	73%/-	42%/-	56%/-	77%/-	<0,05

Figura 1-12: Supervivencia del injerto/receptor según el sexo del donante y del receptor.

F/F: Donante femenino/receptor femenino. F/M: Donante masculino/receptor femenino. M/M: Donante masculino/receptor masculino. M/F: Donante masculino/receptor femenino.

En el trabajo de Marino y cols el sexo femenino del donante incrementa el riesgo del fallo del injerto. Este efecto permanece después de controlar otros factores de confusión como el status UNOS y el sexo del receptor. La mejor combinación es donante masculino/receptor femenino y la peor donante femenino/receptor masculino (supervivencia a los 2 años: 78% vs 55%; $p<0,05$). Este efecto parece ser mayor en los donantes de edad avanzada y el fallo del

injerto en el grupo de donantes femeninos de más de 60 años es superior a si el donante es varón (64,3% vs 42,3%; $p>0,05$). El sexo femenino del donante también se asocia a peor supervivencia del receptor (66% vs 82%; $p>0,05$) (Marino *et al*, 1995). Similares resultados se presentan en el estudio realizado por Rustgi y cols: a pesar de que la discordancia del sexo de donante/ receptor incrementa el riesgo del fallo del injerto en 6,9% (Rutsgi *et al*, 2002), los receptores varones de un injerto femenino tienen un 20% más de probabilidades de fallo del injerto que aquellos que reciben un injerto de un varón. Sin embargo los receptores femeninos de un injerto masculino presentan un descenso del 4,3% de fallo del injerto con respecto aquellos que reciben un injerto femenino (Rutsgi *et al*, 2002).

En el trabajo de Brooks y cols el sexo femenino del donante sólo se asocia a peor supervivencia en los receptores varones (supervivencia del injerto/receptor: 56%/ 62%) incluso después de ajustar otros factores de confusión como la edad del donante (Brooks *et al*, 1996). Estas diferencias no se explican ni por los episodios de rechazo celular (más frecuentes en el grupo de receptores femeninos) ni por las complicaciones vasculares (más frecuentes en el grupo de receptores femeninos de un injerto masculino). Sin embargo un factor a tener en cuenta es que el grupo de donante femenino/ receptor masculino era el que tenía un mayor porcentaje de receptores hospitalizados. De manera similar en otro estudio la posibilidad de fallo del injerto a largo plazo es el doble en el grupo donante femenino/ receptor masculino (Matinlauri *et al*, 2005).

En un trabajo español el sexo masculino del receptor se asocia a mejor evolución. La supervivencia de los receptores de un injerto femenino es un 16% mejor en los varones que en las mujeres (Grande *et al*, 1997). Similares hallazgos se obtienen con todos los datos del RETH donde los mejores resultados se producen en la combinación donante/receptor masculinos. Sin embargo en el análisis multivariante ninguna de las combinaciones influye de manera significativa ni en la supervivencia del injerto ni del receptor (RETH 1984-2005).

1.2.5.9. Edad del donante.

Numerosos trabajos han tratado de analizar la influencia de la edad del donante en el resultado del trasplante hepático. La mayoría incluyen un pequeño número de casos y utilizan diferentes criterios para considerar a un donante como donante de edad avanzada. Lo que es un hecho constatable es que como consecuencia de la escasez de órganos y de cambios demográficos, la edad media de los donantes ha aumentado de manera progresiva (Adam *et al*, 2003. Filipponi *et al*, 2002. Detre *et al*, 1995. Jain *et al*, 2000). En España en 1992 la edad media de los donantes adultos era de 38 años mientras que en 2002 fue de 52,9 años (Figura 1-13, RETH 1984-2005). En este intervalo el porcentaje de donantes mayores de 60 años se ha triplicado (en 1993 era 12% mientras que en 2005 fue del 38%). De manera paralela el porcentaje de donantes de menos de 30 años ha disminuido un 50%. Esto es similar a lo que ocurre en otros países, en un trabajo realizado por la Universidad de Pittsburg el porcentaje de

donantes mayores de 50 años ha pasado del 2,1% en 1988 al 15,7% en 1992. En este período la edad media de los donantes se ha incrementado de 23 a 31 años (*Detre et al, 1995*). En el ELTR entre 1988 y 2001 se recogen los datos de 44.286 trasplantes realizados, el porcentaje de donantes de más de 60 años ha pasado del 2% en 1991 al 20% en 2001 (*Adam et al, 2003*).

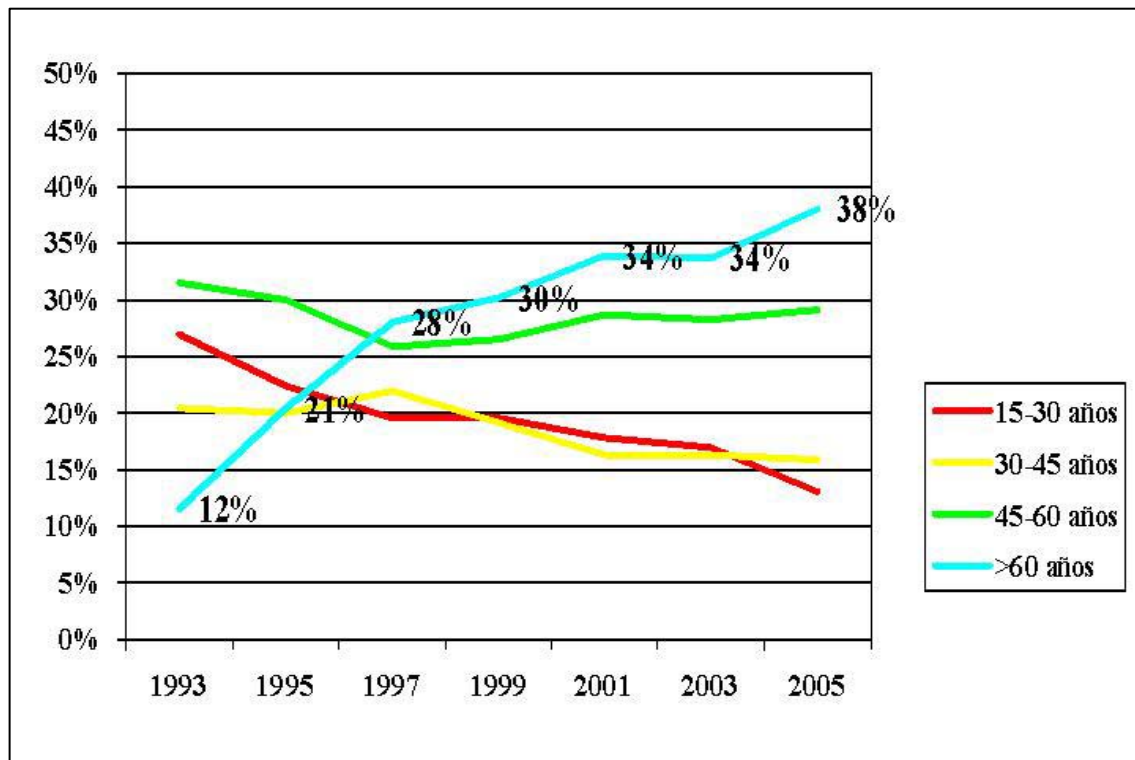


Figura 1-13: Evolución de la edad del donante en España (*RETH 1984-2005*).

1.2.5.10. Causa de muerte del donante.

El cambio en la edad de los donantes se ha acompañado también de un cambio en las causas de muerte cerebral: el traumatismo craneoencefálico (TCE) por accidente de tráfico era la causa más frecuente en 1992 (43%), mientras que 2005 fue la hemorragia cerebral no traumática (61,5%) (*Figura 1-14, RETH 1984-2005*). El perfil del donante ha pasado de ser un joven fallecido como consecuencia de TCE a una persona mayor fallecida a consecuencia de un accidente cerebrovascular (ACV). Los donantes jóvenes fallecidos como consecuencia de TCE suelen tener lesiones en otras partes del cuerpo y por tanto la inestabilidad hemodinámica y el empleo de drogas vasoactivas es habitual (*Gómez et al, 1993*). Por el contrario los donantes de edad avanzada fallecidos como consecuencia de un ACV no tienen

lesiones asociadas por lo que están más estables hemodinámicamente sin necesidad de aminas y con una estancia en UCI más corta (*Jiménez Romero et al, 1999. Gómez et al, 1993*).

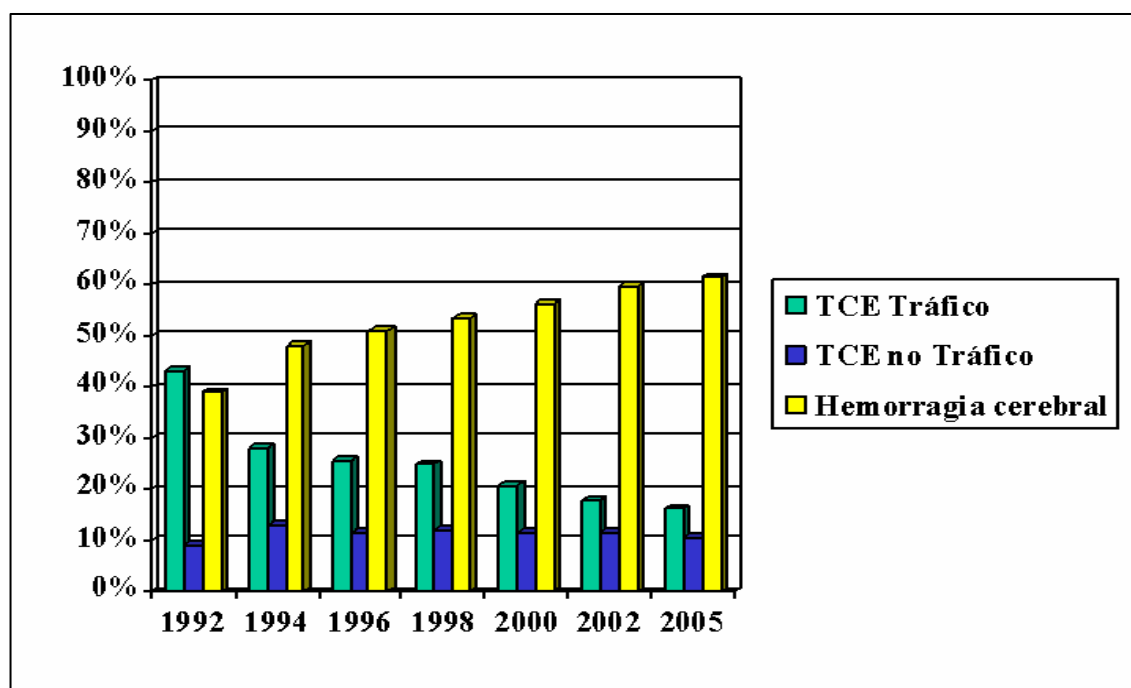


Figura 1-14: Evolución de las causas de muerte cerebral en España (*RETH 1984-2005*).

Algunos autores han relacionado la causa de muerte del donante con la supervivencia del injerto y del receptor (*Busquets et al, 2001. Detre et al, 1995. RETH 1984-2005. Cuende et al, 2005*). La muerte del donante por TCE se ha relacionado con mejores resultados que la muerte por ACV, anoxia o tumores (*Cuende et al, 2005*). En el estudio de Busquets y cols la muerte del donante por ACV multiplica por 2 el riesgo de muerte del paciente a largo plazo (RR: 1,7; 1,1-2,7; $p < 0,05$) (*Busquets et al, 2001*). En el trabajo de Cuende y cols la supervivencia del injerto a los 5 años fue el 67% si la causa de muerte del donante era traumática mientras que si era un ictus fue del 48%, sin embargo en el análisis multivariante estas diferencias no fueron significativas (*Cuende et al, 2005*).

1.3. Trasplante hepático con donantes edad avanzada.

1.3.1. Características del hígado “añoso”.

Desde el punto de vista macroscópico el hígado “añoso” es más pequeño, de coloración más oscura por el depósito de lipofuscina y con una cápsula fibrosa gruesa (*Wynne y James, 1990. Busuttil y Tanaka, 2003. Jiménez Romero et al, 1999. Meléndez y Heaton, 1999. Wall et al, 1990. Gómez et al, 1993*). A partir de los 65 años hay una caída del 28% del volumen hepático y del 33% del flujo sanguíneo (*Wynne y James, 1990*). El número de hepatocitos es menor pero son de mayor tamaño, hay una disminución del número de mitocondrias y aumenta la cantidad de lípidos. Desde el punto de vista metabólico aumenta la formación de colesterol y disminuye la actividad de algunos enzimas y el metabolismo de ciertas drogas (*Wynne y James, 1990*). Los hígados “añosos” son más sensibles al daño endotelial producido por la isquemia fría y muestran una disminución en la producción de ATP tras la reperfusión. Como consecuencia de esto hay una disminución de la capacidad regenerativa y de la función de síntesis en estos órganos (*Busuttil y Tanaka, 2003*). Los donantes de edad avanzada tienen un mayor porcentaje de lesiones arteriales generalizadas, aunque las arterias hepáticas y las pulmonares suelen estar conservadas por ser sistemas de baja presión (*López-Navidad y Caballero, 2003. Wall et al, 1990*). Cuando la arterioesclerosis afecta a las arterias abdominales suele implicar al tronco celíaco y obliga a realizar la anastomosis arterial en un sitio más distal en la arteria hepática del donante (*Wall et al, 1990*). Sin embargo a pesar de estos cambios, el hígado “añoso” mantiene una buena reserva funcional, capacidad regenerativa y flujo sanguíneo suficiente para permitir su uso para el trasplante (*Jiménez Romero et al, 1999*).

1.3.2. Límite para considerar la edad como factor de riesgo.

Aunque no hay un límite establecido para definir a un órgano como “añoso” la mayoría de los trabajos ponen la barrera en los 50 años (*Yersiz et al, 1995. Deschenes et al, 1998. Verran et al, 2001. Wall et al, 1990. Hoofnagle et al, 1996. Gómez et al, 1993. Oh CK et al, 2000*) o los 60 años (*Rodríguez González et al, 2002. Filliponi et al, 2002. Neipp et al, 2004*) para considerar a un donante como donante de edad avanzada. Sin embargo hay estudios que presentan buenos resultados en trasplantes con donantes mayores de 65 años (*Regueira et al, 2002*) e incluso de 70 y 80 años (*Busquets et al, 2001, Borchet et al, 2005, Grazi et al, 2001. Emre et al, 1996. Nardo et al, 2004. Catalano et al, 2003. Kim et al, 2005. Jiménez Romero et al, 1999*) mientras que otros muestran una peor evolución si el donante es mayor de 25 años (*Fernández Merino et al, 2003*). No está establecido si hay un límite de edad a partir del cual esté contraindicada la utilización de un injerto. Sin embargo cada vez parece más claro que cada caso debe ser individualizado. Además de la edad del donante hay que considerar otros cofactores del donante (tiempo de isquemia, esteatosis) y del receptor (situación basal, tipo de

hepatopatía). Con respecto al receptor, merece una consideración especial la hepatopatía por virus C donde el efecto negativo de la edad del donante se observa más precozmente (*Neuman et al, 2004*).

1.3.3. Función del injerto.

1.3.3.1. Alteraciones bioquímicas.

En diferentes trabajos se ha puesto de manifiesto que ante un mismo tiempo de isquemia, los órganos “añosos” presentan una mayor elevación de los enzimas de citolisis y colestasis en el postrasplante inmediato (*Yersiz et al, 1995. Borchet et al, 2005. Grazi et al, 2001. Hoofnagle et al, 1996. Gómez et al, 1993. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004*). Según estos trabajos estas alteraciones afectan a los valores de GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. Estas alteraciones se manifiestan en el postrasplante inmediato y tardan en normalizarse un tiempo variable que va desde el primer mes al primer año postrasplante (*Yersiz et al, 1995. Borchet et al, 2005. Grazi et al, 2001. Hoofnagle et al, 1996. Gómez et al, 1993. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004*). Los primeros en normalizarse son los valores de los parámetros de síntesis hepática (tiempo de protrombina y albúmina). Habitualmente se estabilizan entre la primera semana y el primer mes (*Yersiz et al, 1995. Borchet et al, 2005. Hoofnagle et al, 1996. Nardo et al, 2004*). Más lentamente se recuperan los valores de bilirrubina que pueden permanecer elevados hasta el tercer mes e incluso el primer año postrasplante (*Yersiz et al, 1995. Borchet et al, 2005. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004*). Estas alteraciones analíticas se han atribuido a una mayor sensibilidad al daño isquemia-reperfusión y no suelen acompañarse de una peor supervivencia del injerto ni del receptor.

1.3.3.2. Pobre función inicial del injerto.

Tras el trasplante el injerto puede no recuperar su función inmediatamente. Se denomina disfunción primaria (PDF) a una mala función del injerto en el período postoperatorio bien por el desarrollo de no función primaria (PNF) o de pobre función inicial (IPF) (*Strasberg et al, 1994*).

Aunque no hay una definición universal, el término de IPF se utiliza para definir una peor función del injerto en la primera semana postrasplante caracterizada por una gran elevación enzimática (GOT >1500 IU/L) y alargamiento del tiempo de protrombina (más de 20 segs) (*Strasberg et al, 1994*). Únicamente en el estudio de Deschenes se introduce un parámetro clínico, la encefalopatía y se valora el desarrollo de colestasis (bilirrubina >10) (*Deschenes et al, 1998*). Según los diferentes trabajos su incidencia oscila entre el 13-36%

(Deschenes et al, 1998. Verran et al, 2001. Rodríguez-González et al, 2002. Busquets et al, 2001. Mor et al, 1992).

Autor-año	Nº de casos	Nº de donantes de edad avanzada	Límite de edad (años)	IPF	IPF en OD (%)	IPF en YD (%)	p
Mor-1992	362	15	>50	GOT o GPT>2000 U/mL	13%	13%	>0,05
Deschenes-1998	710	180	>50	BB>10,TP≥17 seg o encefalopatía	36%	18%	<0,05
Verran-2001	393	61	>50	GOT o GPT>1500 U/mL	13%	5%	<0,05
Busquets-2001	400	21	>70	GOT o GPT>25 UKat/ L y TP>24 segs.	14 %	12 %	>0,05
Rodríguez González-2002	333	100	>60	No se especifica	6%	5%	>0,05
Regueira-2002	83	17	>65	GOT o GPT>2000 U/mL y TP<40%	12%	7%	>0,05
Nardo-2004	90	30	>80	GOT>1500 U/mL y TP>20 segs.	0	0	>0,05

Figura 1-15: Pobre función inicial del injerto (IPF) en donantes de edad avanzada (OD) y donantes jóvenes (YD).

El desarrollo de IPF se correlaciona con la severidad del daño de preservación y con la suma de factores de riesgo que definen a un donante marginal (Briceño et al, 2002). El desarrollo de IPF incrementa el riesgo de fallo del injerto (a los 3 meses: 29,2% vs 13,9%; $p<0,05$) (Mor et al, 1992) y la mortalidad del paciente (a los 3 años: 68%, vs 83%; $p<0,05$) (Deschenes et al, 1998). En la mayoría de los estudios el uso de órganos de donantes de edad avanzada no se asoció a más riesgo de IPF (Figura 1-15) (Busquets et al, 2001. Nardo et al, 2004. Regueira et al, 2002. Rodríguez González et al, 2002. Mor et al, 1992). Sólo en el trabajo de Deschenes la edad del donante >50 años multiplicó por 3 el riesgo de IPF (Deschenes et al, 1998). En otro trabajo, la incidencia de IPF también fue mayor en el grupo de donantes mayores de 50 años. Sin embargo los receptores de estos órganos estaban en peor estado funcional y tenían una mayor frecuencia de hepatopatía vírica y fallo hepático fulminante (Verran et al, 2001).

1.3.3.3. No función primaria.

Tampoco hay una definición exacta de PNF pero suele caracterizarse por una falta de recuperación del funcionalismo hepático en las primeras 2 semanas del postrasplante. Desde el punto de vista clínico se define por el desarrollo de hipoglucemia, coagulopatía, baja producción de bilis, elevación creciente y progresiva de las transaminasas, coma, fallo renal y shock cardiogénico (*Strasberg et al, 1994*). Sino se realiza retrasplante urgente se produce la muerte del paciente (*Strasberg et al, 1994*). Quedan excluidas de esta definición otras causas de muerte en el período postoperatorio como la sepsis, las complicaciones vasculares y el rechazo celular.

Autor- año	Nº de casos	Nº de donantes de edad avanzada	Límite de edad (años)	PNF en OD (%)	PNF en YD (%)	p
Wall-1990	184	23	>50	0%	0,5%	>0,05
Gómez-1993	100	14	≥50	7%	5%	>0,05
Yersiz-1995	145	95	>50	8%	6%	>0,05
Hoofnagle-1996	772	193	>50	2%	1%	>0,05
Oh CK-2000	374	51	≥50	2%	4%	>0,05
Verran-2001	393	61	>50	0%	1%	>0,05
Busquets-2001	400	21	>70	5%	2%	>0,05
Grazi-2001	72	36	>70	3%	8%	>0,05
Rodríguez González-2002	333	100	>60	1%	0%	>0,05
Nardo-2004	90	30	>80	0%	3%	>0,05

Figura 1-16: No función primaria (PNF) en donantes de edad avanzada (OD) y en donantes jóvenes (YD).

Según las distintas series su incidencia oscila entre el 2-8% (*Yersiz et al, 1995*. *Hoofnagle et al, 1996*. *Oh CK et al, 2000*. *Gómez et al, 1993*. *Busquets et al, 2001*. *Grazi et al, 2001*. *Nardo et al, 2004*). A diferencia de la IPF el desarrollo de PNF no se correlaciona ni con la severidad del daño de preservación ni con el número de factores de riesgo que definen a los donantes marginales (*Briceño et al, 2000*. *Briceño et al, 2002*). Sin embargo la presencia de macroesteatosis severa (*Ureña et al 1999*. *Loinaz et al, 2000*. *Busuttil et al, 2003*.

Strasberg et al, 1994) o un tiempo de isquemia fría igual o mayor a 30 horas se asocian a no función del injerto (*Strasberg et al, 1994*).

En la mayoría de los trabajos no se aprecia una mayor incidencia de PNF en los receptores de hígados de donantes de edad avanzada (*Figura 1-16*) (*Yersiz et al, 1995. Rodríguez González et al, 2002. Busquets et al, 2001. Verran et al, 2001. Grazi et al, 2001. Wall et al, 1990. Hoofnagle et al, 1996. Gómez et al, 1993. Nardo et al, 2004. Oh CK et al, 2000*). Hay dos trabajos en los que la incidencia de PNF es el doble en el grupo de donantes de edad avanzada, aunque sin alcanzar significación estadística (*Hoofnagle et al, 1996. Busquets et al, 2001*). Pero en general ni la edad del donante mayor de 50 años ni de 80 años incrementa el riesgo de PNF.

1.3.3.4. No función tardía.

La colestasis progresiva acompañada de una pobre función del injerto y deterioro clínico del paciente que lleva al retrasplante o a la muerte del paciente en el primer mes postrasplante es lo que se conoce como no función tardía (DNF) (*Yersiz et al, 1995*). Se excluyen de esta definición otras causas de colestasis como el rechazo, las infecciones víricas o la obstrucción de la vía biliar.

Al igual que la IPF el desarrollo de DNF se correlaciona con la suma de factores que definen a los donantes marginales (*Briceño et al, 2000. Briceño et al, 2002*). Cuando no hay ningún factor de riesgo la incidencia de DNF es del 1,1%, en cambio cuando hay cuatro o más factores se produce en el 40% de los casos (*Briceño et al, 2002*). Sólo en un trabajo se ha establecido una relación directa entre la edad del donante y el desarrollo de no función tardía (*Yersiz et al, 1995*). La incidencia de DNF fue 8 veces mayor en el grupo de donantes mayores de 50 años (2% vs 16%; $p<0,05$) (*Yersiz et al, 1995*). Si se detecta precozmente y es posible el retrasplante no empeora la supervivencia del paciente (*Yersiz et al, 1995*).

1.3.3.5. Retrasplante.

Cuando se produce un fallo del injerto por problemas vasculares, rechazo, no función primaria o no función tardía la única solución es el retrasplante. La necesidad de retrasplante se acompaña de un importante consumo de recursos económicos y además la supervivencia postrasplante empeora proporcionalmente con el número de trasplantes realizados (*Jain et al, 2000*). La mayoría de los retrasplantes se producen en los primeros 30 días (*Jain et al, 2000*). Los avances técnicos y en el tratamiento inmunosupresor han permitido disminuir la frecuencia de retrasplante del 30% entre 1981-1985 al 13,4% entre 1991-1998 (*Jain et al, 2000*). Han descendido sobretudo los retrasplantes por rechazo celular agudo y trombosis de la arteria hepática aunque los casos debidos a no función primaria permanecen sin cambios (*Jain et al, 2000*).

Autor-año	Nº de casos	Nº de donantes de edad avanzada	Límite de edad (años)	Retrasplante en OD (%)	Retrasplante en YD (%)	p
Wall-1990	184	23	>50	4%	4%	>0,05
Gómez-1993	100	14	≥50	0%	12%	<0,05
Detre-1995	7988		>50	1987/88: 12%	1987/88: 15%	
				1992: 13%	1992: 8%	
Yersiz-1995	145	95	>50	24%	8%	<0,05
Hoofnagle-1996	772	193	>50	8%	4%	>0,05
Grazi-2001	72	36	>70	11%	11%	>0,05
Nardo-2004	90	30	>80	3%	10%	>0,05
Moore-2005	483	35	≥60	21%	6%	<0,05

Figura 1-17: Frecuencia de retrasplante en donantes de edad avanzada (OD) y donantes jóvenes (YD).

En algunos trabajos la edad del donante superior a 50-60 años se ha relacionado con una mayor necesidad de retrasplante (*Hoofnagle et al, 1996. Detre et al, 1995. Yersiz et al, 1995. Moore et al, 2005*). Sin embargo hay otros muchos estudios en los que la necesidad de retrasplante es similar o incluso menor en el grupo de los donantes de edad avanzada (*Figura 1-17*) (*Wall et al, 1990. Nardo et al, 2004. Gómez et al, 1993. Grazi et al, 2001*). Detre y cols en 1995 publicaron un análisis retrospectivo de los trasplantes realizados en Estados Unidos entre 1987-1992 en el que la edad del donante superior a 50 años multiplicaba por 2 el riesgo de retrasplante (RR: 1,94;1,47-2,55). Sin embargo no se analizaba la influencia de otros cofactores como el tiempo de isquemia fría, la solución de preservación utilizada o la presencia de esteatosis (*Detre et al, 1995*). Además la incidencia de retrasplante en el grupo de los donantes de edad avanzada en 1992 era inferior a la que presentaba el de los donantes jóvenes en 1987 (*Detre et al, 1995*). En otro trabajo la frecuencia de retrasplante fue mayor en los donantes de edad avanzada pero las causas de retrasplante fueron similares al grupo de donantes jóvenes: no función (33% vs 32%), rechazo (27% vs 27%) y trombosis de la arteria hepática (20% vs 18%) (*Hoofnagle et al, 1996*). Sin embargo en algún estudio la necesidad de retrasplante debido a disfunción tardía fue muy superior en el grupo de los donantes mayores de 50 años (24% vs 8%) (*Yersiz et al, 1995*).

1.3.3.6. Rechazo celular.

La mayoría de los episodios de rechazo celular agudo ocurren en los primeros 2 meses postrasplante (*Batts, 1999*). La incidencia de episodios de rechazo celular es muy distinta en los diferentes trabajos debido fundamentalmente a los cambios que se han producido en el tratamiento inmunosupresor. La introducción de la ciclosporina en 1980 y posteriormente el uso del tacrolimus en la década de los 90 se han acompañado de una disminución en el número de episodios de rechazo y en la gravedad de los mismos (*Jain et al, 2000*). En un análisis retrospectivo de los pacientes con cirrosis por virus C trasplantados entre 1991-2000 en el Hospital La Fe de Valencia, la prevalencia de rechazo celular ha pasado del 57% en 1993-1994 al 29% en 1999-2000 (*Berenguer et al, 2002*). También se ha visto en algún estudio que el desarrollo de rechazo celular era mayor en los receptores jóvenes y en el estadio Child A. Sin embargo era menos frecuente en pacientes con cirrosis alcohólica (*Bathgate et al, 1999*). En los diferentes trabajos realizados con donantes de edad avanzada no se objetivó una asociación entre la edad del donante y el desarrollo de rechazo celular (*Borchet et al, 2005. Emre et al, 1996. Gómez et al, 1993. Grazi et al, 2001. Hoofnagle et al, 1996. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004*). En general en los trabajos más antiguos la frecuencia de rechazo celular está entorno al 50% (*Emre et al, 1996. Hoofnagle et al, 1996, Bathgate et al, 1999*) mientras que en los más recientes oscila entre el 20-30% (*Borchet et al, 2005. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Grazi et al, 2001*). Sólo en un trabajo la incidencia de rechazo celular fue mayor en los donantes de edad avanzada (37% vs 24%; $p>0,05$), aunque no se asoció a más riesgo de pérdida del injerto (*Machicao et al, 2004*).

1.3.4. Supervivencia.

1.3.4.1. Supervivencia del injerto.

El mal funcionamiento del injerto es uno de los aspectos con más interés por las repercusiones que trae consigo. Por una parte se acompaña de una hospitalización más larga, mayor consumo de recursos económicos y necesidad de un mayor número de donantes. Por otra parte si no se puede realizar el retrasplante lleva a la muerte del receptor. El fallo del injerto puede producirse por no función primaria, rechazo, trombosis de la arteria hepática, complicaciones infecciosas o recurrencia de la enfermedad primaria (*Hoofnagle et al, 1996. Marino et al, 1995*).

La influencia de la edad del donante en la supervivencia del injerto es uno de los aspectos con más interés. En la literatura hay muchos estudios publicados con resultados controvertidos (*Figura 1-18*). En 1990 Wall y cols publicaron un trabajo en el cual la edad del donante superior a 50 años no se asociaba a peor supervivencia del injerto ni al mes ni al año. En este estudio el tiempo de isquemia en ambos grupos era muy corto (en torno a 4 horas) y el

porcentaje de donantes de edad avanzada era sólo del 12% (Wall *et al*, 1990). Hay otros muchos estudios en los cuales la supervivencia del injerto no se vio influenciada por la edad del donante superior a 50 años (OH CK *et al*, 2000), 60 años (Rodríguez González *et al*, 2002. Neipp *et al*, 2004. Regueira *et al*, 2002) o incluso 70 años (Grazi *et al*, 2001). Además a pesar del aumento del número de donantes de edad avanzada, la supervivencia del injerto es mejor en los trasplantes realizados en los últimos años que en los realizados en la década de los 80 cuando los donantes eran más jóvenes (Jain *et al*, 2000. Detre *et al*, 1995).

Sin embargo en algunos trabajos la edad del donante superior a 50 años (Hoofnagle *et al*, 1995. Verran *et al*, 2001), 60 años (Marino *et al*, 1995. Moore *et al*, 2005) o 70 años (Busquets *et al*, 2001) aumentó el riesgo de fallo del injerto. Hoofnagle y cols observaron que la edad del donante superior a 50 años se asociaba a una disminución del 10% en la supervivencia del injerto a los 3 meses. Estos autores encontraron una estrecha relación entre la valoración de la calidad del injerto realizada por el cirujano y la supervivencia del injerto en el grupo de los donantes de edad avanzada que no se reproducía en el caso de los donantes jóvenes. Así si la calidad era pobre o regular el riesgo de fallo del injerto se multiplicaba por 5 (supervivencia a los 3 meses: 61% vs 92%). En cambio si la valoración era buena la supervivencia a los 3 meses era similar a la del grupo de donantes jóvenes (OR: 1,7; 91% vs 87%) (Hoofnagle *et al*, 1996).

En el trabajo de Marino y cols en el análisis multivariante había 4 factores relacionados con el fallo del injerto: trasplante hepático previo (OR:2,86; IC 95%:1,65-4,93), mal estadio funcional del receptor (OR:1,58; IC 95%:1,02-2,44), sexo femenino del donante (OR:1,5; IC 95%:1,65-4,93) y edad del donante (OR:1,26 por cada incremento de 10 años; IC 95%, 1,1-1,44). La edad del donante superior a 60 años se asoció a una disminución del 19% en la supervivencia del injerto a los 3 meses. Este riesgo se incrementaba sobretudo a partir de los 45 años, de modo que la probabilidad de fallo del injerto si el donante tenía 40 años era del 18% pero si tenía 65 años era del 36%. La causa más frecuente de fallo del injerto en los donantes de edad avanzada fue el daño isquémico (Marino *et al*, 1995).

De manera similar en el estudio llevado a cabo por Moore y cols la edad del donante superior a 60 años multiplicaba por 2 la posibilidad de fallo de injerto (RR:2,64; IC 95%:1,57-4,44) y además este efecto era aditivo al tiempo de isquemia prolongado (RR:1,85; IC 95%:1,19-2,89) y al mal estado funcional del receptor (RR:1,89; IC 95%:1,19-2,98) (Moore *et al*, 2005).

En el trabajo de Busquets y cols la edad del donante superior a 70 años no se asociaba a peor supervivencia del injerto a corto plazo pero sí a los 6 meses (RR: 1,4; 1-1,9; p<0,05) (Busquets *et al*, 2001).

Autor-año	Nº de casos	Nº de donantes de edad avanzada	Límite de edad (años)	Tiempo	S injerto en OD (%)	S injerto en YD (%)	p
Wall-1990	184	23	>50	1 mes	87%	85%	>0,05
				1 año	65%	69%	
Marino-1995	462	54	≥60	23 meses	52%	71%	<0,05
Hoofnagle-1996	772	193	≥50	3 meses	81%	91%	<0,05
Oh CK-2000	374	51	≥50	1 año	88%	86%	
				5 años	84%	78%	>0,05
Verran-2001	393	61	>50	4 años	57%	65%	>0,05
Busquets-2001	400	21	>70	1 mes	81%	89%	>0,05
				6 meses	56%	81%	<0,05
Grazi-2001	72	36	>70	1 año	73%	86%	>0,05
Regueira-2002	83	17	>65	2 años	84%	93%	>0,05
				1 año	78%	77%	
Rodríguez González-2002	333	100	>60	5 años	71%	70%	>0,05
				1 año	68%	69%	
Neipp-2004	1208	67	>60	2 años	65%	66%	>0,05
				5 años	53%	60%	
				5 años	35%	72%	<0,05
Moore-2005	483	35	≥60	5 años	35%	72%	<0,05

Figura 1-18: Supervivencia del injerto en receptores de donantes jóvenes (YD) y de edad avanzada (OD).

1.3.4.2. Supervivencia del paciente.

Otro aspecto importante a la hora de ampliar los criterios para la selección de donantes es valorar la repercusión que tiene en la supervivencia del paciente. El fallecimiento del paciente puede producirse por una inadecuada función del injerto o por causas no relacionadas directamente con el funcionamiento del injerto.

Algunos trabajos sugieren que la supervivencia del paciente en el grupo de donantes de edad avanzada es peor (*Figura 1-19*) (*Marino et al, 1995. Hoofnagle et al, 1996. Busquets et al, 2001. Verran et al, 2001. Moore et al, 2005*). En algunos estudios hay elementos de confusión como es la utilización de estos órganos en receptores en peor estado funcional, con una hepatopatía vírica o fallo hepático fulminante (*Verran et al, 2001*). En el trabajo de Busquets y cols la edad del donante mayor de 70 años incrementó el riesgo de mortalidad del paciente a corto (RR: 2,5; 1,2-5,3; $p < 0,05$) y a largo plazo (RR: 1,7; 1,2-2,3; $p < 0,05$). Aunque la mayoría de los exitus no se relacionaron con recidiva vírica hay que tener en cuenta que el 45% (5/11) de los pacientes trasplantados con donantes de edad avanzada y que fallecieron tenían una cirrosis por virus C (*Busquets et al, 2001*). En los otros trabajos (*Marino et al, 1995. Hoofnagle et al, 1996*) la menor supervivencia en los pacientes trasplantados con donantes mayores de 50 o de 60 años es reflejo de un mayor riesgo de fallo del injerto en estos receptores.

Por el contrario otros autores no observan asociación entre la edad del donante mayor de 50 años (*Wall et al, 1990. Yersiz et al, 1995. Gómez et al, 1993*), 60 años (*Neipp et al, 2004. Regueira et al, 2002*) e incluso 70 años (*Grazi et al, 2001*) y la supervivencia del receptor (*Figura 1-19*). Además la supervivencia del receptor ha mejorado con el paso del tiempo mientras que la edad media de los donantes y de los receptores ha aumentado (*Jain et al, 2000. Detre et al, 1995. Adam et al, 2003*). Así la supervivencia de los pacientes trasplantados con donantes de edad avanzada en 1992 es mejor que la de aquellos trasplantados con donantes jóvenes en 1987-1988 (*Detre et al, 1995*).

Autor-año	Nº de casos	Nº de donantes de edad avanzada	Límite de edad (años)	Tiempo	S paciente en OD (%)	S paciente en YD (%)	p
Wall-1990	184	23	>50	1 mes	91%	91%	>0,05
Gómez-1993	100	14	≥50	1 año	71%	76%	
				6 meses	77%	80%	
				1 año	77%	73%	>0,05
Marino-1995	462	54	≥60	23 meses	71%	78%	<0,05
Yersiz—1995	145	95	>50	1 mes	87%	96%	
				6 meses	82%	85%	>0,05
				3 meses	89%	95%	>0,05
Hoofnagle-1996	772	193	≥50	1 mes	85%	94%	>0,05
Busquets-2001	400	21	>70	4 años	63%	70%	>0,05
Verran-2001	393	61	>50	1 año	77%	89%	>0,05
Grazi-2001	72	36	>70	2 años	89%	93%	>0,05
Regueira-2002	83	17	>65	1 año	79%	78%	
Neipp-2004	1207	67	>60	2 años	73%	75%	>0,05
				5 años	62%	70%	
				5 años	75%	48%	<0,05
Moore-2005	483	35	≥60				

Figura 1-19: Supervivencia del paciente en los receptores de donantes jóvenes (YD) y de edad avanzada (OD).

1.3.5. Complicaciones.

1.3.5.1. Complicaciones biliares.

La mayoría de las complicaciones biliares ocurren en los primeros 3 meses postrasplante hepático. Los dos tipos más frecuentes son las estenosis y las fugas biliares. Se producen aproximadamente en el 10-20% de los trasplantes hepáticos convencionales (*Pascher y Neuhaus, 2005. Margarit et al, 1998. Torras et al, 1999*). Pueden ser consecuencia de un daño isquémico como ocurre en la trombosis de la arteria hepática o ser secundarias a complicaciones de la técnica quirúrgica (*Pascher y Neuhaus, 2005. Margarit et al, 1998. Torras et al, 1999*). Algunos autores han relacionado la edad del donante con una mayor frecuencia de complicaciones biliares atribuyéndolo a una mayor susceptibilidad para el daño isquémico y a una mayor frecuencia de arterioesclerosis (*Margarit et al, 1998. Torras et al, 1999*). En el estudio de Torras y cols la edad del donante mayor de 70 años (OR: 8; IC 95%:1,2-50,8) y el tiempo de isquemia fría superior a 10 horas (OR: 7; IC 95%:1,5-31,3) fueron los únicos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de estenosis biliares isquémicas (*Torras et al, 1999*). Sin embargo hay otros muchos trabajos en los cuales la incidencia de complicaciones biliares no es mayor en el grupo de los donantes de edad avanzada (*Hoofnagle et al, 1996. Neipp et al, 2004. Nardo et al, 2004. Busquets et al, 2001. Regueira et al, 2002*).

1.3.5.2. Complicaciones vasculares.

Los donantes de más edad presentan una mayor incidencia de lesiones arteriales generalizadas, sobre todo a nivel cardíaco y renal. Las arterias hepáticas son sistemas de baja presión y no suelen estar afectadas (*López Navidad y Caballero, 2003*). Hay algún estudio en el que la incidencia de complicaciones vasculares de la arteria hepática fue muy superior en el grupo de donantes de más de 70 años (19,4% vs 2,8%; p: 0,05) y todas ellas estuvieron relacionadas con la reconstrucción de la arteria hepática (*Grazi et al, 2001*). Sin embargo en la mayoría de los trabajos el desarrollo de trombosis portal o de la arteria hepática no es mayor en los donantes de edad avanzada (*Hoofnagle et al, 1996. Busquets et al, 2001. Gómez et al, 1993. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Oh CK et al, 2000*).

1.3.5.3. Complicaciones infecciosas.

Las infecciones son una importante causa de mortalidad en el paciente trasplantado representando entre 20%-45% de todos los exitus (*Hoofnagle et al, 1996, Berenguer et al, 2002. Neumann et al, 2004. Adam et al, 2003. Jain et al, 2000*). La mayoría de los fallecimientos por complicaciones infecciosas se producen en el postrasplante inmediato (*Jain*

et al, 2000). Sin embargo en ningún estudio se ha encontrado una asociación con la edad del donante. También se ha descrito fallo del injerto por complicaciones infecciosas. En el trabajo de Marino y cols la sepsis fue responsable del 16% de los fallos del injerto en los donantes de edad avanzada frente al 30% en los donantes jóvenes, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (*Marino et al, 1995*).

1.4. Supervivencia del trasplante hepático con donantes de edad avanzada en las distintas patologías.

1.4.1. Introducción.

La cirrosis hepática es la indicación más frecuente de trasplante hepático (50%). Le siguen en frecuencia las enfermedades colestáticas (13%), los tumores hepáticos primarios (10%), la insuficiencia hepática aguda (9%) y las enfermedades metabólicas (6%) (*Adam et al, 2003*). Dentro de las cirrosis las dos etiologías más frecuentes son la cirrosis alcohólica (35%) y la cirrosis por virus C (30%) (*Adam et al, 2003*).

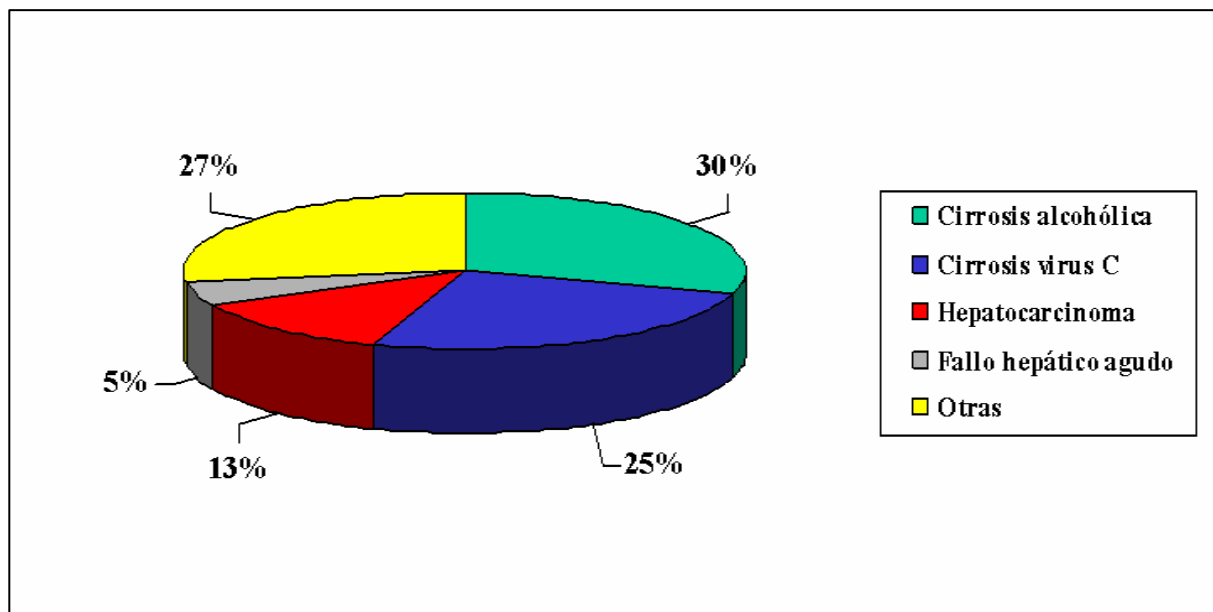


Figura 1-20: Diagnóstico principal de los receptores en España (*RETH, 1984-2005*).

Las indicaciones con peor pronóstico son el fallo hepático fulminante (supervivencia del receptor a los 5 años: 59%) y los tumores hepáticos primarios (supervivencia del receptor a los 5 años: 49%) (*Adam et al, 2003*). Por el contrario las enfermedades metabólicas, seguidas

de las hepatopatías colestáticas y las cirrosis son las que presentan una mejor evolución (supervivencia del paciente a los 5 años: 79%, 77%, 71%, respectivamente) (*Adam et al, 2003*). Dentro de las cirrosis, la cirrosis alcohólica y la autoinmune presentan mejor pronóstico mientras que la cirrosis por virus C es la que tiene una peor evolución (supervivencia del paciente a los 5 años: 72%, 72% y 67% respectivamente) (*Adam et al, 2003*).

La gran mayoría de los trabajos publicados se centran en la influencia de la edad del donante en pacientes con hepatopatía por virus C. Sin embargo la influencia de la edad del donante en la cirrosis alcohólica, el hepatocarcinoma y las hepatopatías metabólicas o las autoinmunes se ha estudiado poco.

1.4.2. Cirrosis alcohólica.

La cirrosis alcohólica es una de las causas más frecuente de trasplante hepático, en España representa el 30% de todas las indicaciones (*Figura 1-20*) (*RETH 1984-2005*). La supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica es comparable a otras etiologías (1 año: 85%, 5 años: 80%) (*RETH 1984-2005*). La recidiva en el consumo de alcohol se produce aproximadamente en el 20% de los casos aunque no suele ser responsable de la muerte del paciente ni del fallo del injerto (*Jain et al², 2000*). Las causas más frecuentes de muerte son las neoplasias de novo, las enfermedades cardiológicas y cerebrovasculares (*Jain et al², 2000*).

La influencia de la edad del donante en la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica sólo se ha estudiado en dos trabajos. En el primero de ellos, Russo y cols analizaron la influencia de la edad del donante en pacientes trasplantados con hepatopatía por virus C, cirrosis alcohólica y colestasis crónicas. La edad del donante mayor de 60 años en pacientes con hepatopatía por virus C, se asoció a una peor supervivencia del injerto a 1 año (84% vs 73%) y a 5 años (67% vs 45%). En cambio la edad del donante mayor de 60 años se asoció a peor supervivencia del injerto a los 5 años en la hepatopatía alcohólica y en las colestasis crónicas (69% vs 49%, 77% vs 58%) pero no en el primer año (82% vs 78%, 85% vs 82% respectivamente). Los autores sugieren que la hepatopatía por virus C acelera el efecto de la edad del donante sobre la supervivencia del injerto (*Russo et al, 2004*).

En el segundo trabajo, Mutimer y cols observaron que la edad del donante mayor de 40 años se asociaba a peor supervivencia tanto en los pacientes con cirrosis alcohólica como con cirrosis por virus C, aunque en estos últimos el impacto en la supervivencia era mayor (*Mutimer et al, 2006*).

1.4.3. Cirrosis por virus C.

1.4.3.1. Introducción.

La cirrosis por virus C es una de las principales indicaciones de trasplante hepático. En los trasplantes recogidos en el RETH es la segunda indicación más frecuente tras la cirrosis alcohólica: 2924 de los 11529 receptores fueron trasplantados por una cirrosis por virus C (*Figura 1-20*) (*RETH 1984-2005*).

Tras el trasplante la recurrencia viral es universal aunque el tipo de lesión desarrollada es muy variable: desde pacientes con viremia sin daño hepático hasta la cirrosis. La reinfección del injerto es la causa más frecuente de mortalidad y de retrasplante en este grupo (*RETH 1984-2005*). El 64% de los pacientes trasplantados desarrollan precozmente una hepatitis moderada-severa y la probabilidad de desarrollar cirrosis del injerto es del 28% a los 5 años (*Prieto et al, 1999*). Mientras que la mediana para el desarrollo de cirrosis en los pacientes inmunocompetentes es de 30 años (*Poynard et al, 1997*) en los trasplantados es de 9-12 años (*Berenguer et al¹, 2000*).

Diferentes estudios han correlacionado la recidiva viral con el tipo de tratamiento inmunosupresor, la carga viral pretrasplante, el genotipo viral, la edad del donante y la fecha de trasplante. La utilización de dosis elevadas de esteroides, el tratamiento con OKT3 (*Neumann et al, 2004. Berenguer et al, 2002. Berenguer et al, 2003. Berenguer et al¹, 2000*), el trasplante hepático previo (*Neumann-2004*) y uso de donantes de edad avanzada (*Berenguer et al, 2002. Berenguer et al, 2003. Nardo et al, 2004. Neumann et al, 2004. Kim et al, 2005. Machicao et al, 2004. Wali et al, 2002. Baccarani et al, 2004. Catalano et al, 2003*) parecen incrementar el riesgo de mortalidad del paciente y de fallo del injerto por recidiva viral. La carga viral pretrasplante superior a 54000 copias/mL (*Berenguer et al¹, 2000*), la infección por el genotipo 1 (*Berenguer et al, 2003*) y el trasplante reciente (*Berenguer et al¹, 2000*) también se han relacionado con una progresión más rápida hacia la cirrosis.

La supervivencia a 1 año de los pacientes con cirrosis postrasplante compensada es del 74%. Aproximadamente el 50% desarrollan un episodio de descompensación a lo largo de primer año y tras la primera descompensación la supervivencia desciende por debajo del 50% (*Berenguer et al², 2000*). Entre las variables relacionadas con la mortalidad postrasplante se encuentran el intervalo corto para el desarrollo de la cirrosis del injerto y un score Child alto en el momento del diagnóstico de la cirrosis del injerto (*Berenguer et al², 2000*).

1.4.3.2. Supervivencia del paciente con cirrosis por virus C trasplantado con donantes de edad avanzada.

Diferentes autores han puesto de manifiesto que el uso de donantes de edad avanzada es uno de los principales factores relacionados con la peor supervivencia de los pacientes trasplantados con cirrosis por virus C (*Figura 1-21*) (*Nardo et al, 2004. Neumann et al, 2004. Catalano et al, 2003. Berenguer et al, 2002. Baccarani et al, 2004. Kim et al, 2005*).

Autor-año	Nº de casos (virus C +)	Nº de donantes de edad avanzada	Límite de edad (años)	Tiempo	S paciente * (%)	S paciente en OD/YD (%)	p
Berenguer-2002	283	-	-	1 año	77%		<0,05
				3 años	65%		
				5 años	61%		
				7 años	55%		
Catalano-2003	13	13	>75	16 meses		54%/-	>0,05
Neumann-2004	209	-	>40	5 años	75%		<0,05
				10 años	67,8%		
Nardo-2004	38	13	≥80	4 años		40%/81,7%	<0,05
Baccarani-2004	62	11	>65	50 meses		40%/78%	<0,05
Kim-2005	7	7	>70	1 año		80%/-	<0,05
				3 años		40%/-	

Figura 1-21: Supervivencia del paciente con cirrosis por virus C trasplantado con donantes jóvenes (YD) y de edad avanzada (OD).

* La supervivencia se refiere a todos los pacientes con cirrosis virus C trasplantados, independientemente de la edad del donante.

Aunque no hay un límite establecido, el efecto negativo de la edad del donante aparece ya a partir de los 40 años. En un estudio la edad del donante superior a 40 años multiplicó por 1,6 el riesgo de muerte del paciente (*Neumann et al, 2004*). Otros autores observaron el mismo efecto con donantes mayores de 65 años (*Baccarani et al, 2004*), de 70 años (*Kim et al, 2005. Catalano et al, 2003*) e incluso 80 años (*Nardo et al, 2004*). El descenso en la supervivencia se produce desde el primer año postrasplante. Sin embargo a partir del tercer año las diferencias son aún mayores y la supervivencia de pacientes trasplantados con donantes de edad avanzada es la mitad que la de los trasplantados con donantes jóvenes (40%

vs 80%) (Baccarani et al, 2004. Kim et al, 2005. Nardo et al, 2004). La causa más frecuente de mortalidad es la recurrencia del virus C (Nardo et al, 2004. Berenguer et al, 2002. Neumann et al, 2004). En el trabajo de Nardo y cols el 55% de los exitus en el grupo de los donantes de edad avanzada se debía a la recurrencia vírica. La mortalidad por virus C fue mayor en el grupo de donantes de edad avanzada que en el de los jóvenes (38,5% vs 8%; $p>0,05$) (Nardo et al, 2004). En el trabajo de Berenguer y cols la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con cirrosis por virus C fue la recidiva vírica (22%) mientras que en los otros fueron las infecciones (19%) (Berenguer et al, 2002).

Autor-año	Nº de casos (virus C +)	Nº de donantes de edad avanzada	Límite de edad (años)	Tiempo	S injerto * (%)	S injerto en OD/ YD (%)	p
RETH 1984-2005	3812	1725	50-74	5 años		49%/63%	<0,05
			≥75			39%/63%	
Berenguer-2002	283	-	-	1 año	74%		<0,05
				3 años	56%		
				5 años	51%		
Machicao-2004	167	83	50-74	2 años		68%/86%	<0,05
			>75			28%/86%	
Russo-2004	6404	777	≥60	1 año		73%/84%	<0,05
				5 años		45%/67%	<0,05
Neumann-2004	209	-	>40	5 años	68%		<0,05
				10 años	62%		
Baccarani-2004	62	11	>65	50 meses		40%/68%	>0,05
Kim-2005	7	7	>70	1 año		80%/-	>0,05
				3 años		20%/-	

Figura 1-22: Supervivencia del injerto en pacientes con cirrosis por virus C trasplantados con donantes jóvenes (YD) y donantes de edad avanzada (OD).

*La supervivencia se refiere a todos los pacientes con cirrosis por virus C trasplantados, independientemente de la edad del donante.

1.4.3.3. Supervivencia del injerto en pacientes con cirrosis por virus C trasplantados con donantes de edad avanzada.

A diferencia de otras patologías, la supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados con cirrosis por virus C es peor en los trasplantes realizados más recientemente. Este hecho ha intentado explicarse por el aumento de la edad del donante y el uso de

inmunosupresores más potentes (*Berenguer et al, 2002*). El efecto de la edad del donante sobre la supervivencia del injerto se observa también desde los 40 años (*Russo et al, 2004. Neumann et al, 2004. Machicao et al, 2004*) aunque es más marcado a partir de los 50 años (*Russo et al, 2004*) (*Figura 1-22*). El descenso en la supervivencia es paralelo al aumento de la edad del donante: la supervivencia del injerto a los 2 años si la edad del donante está entre 50-74 años es del 68% mientras que si tiene más de 75 años es del 28% (*Machicao et al, 2004*). Las posibilidades de fallo del injerto también aumentan con la edad del donante. En algunos trabajos la edad del donante mayor de 40 años (*Neumann et al, 2004*) o de 50 años (*Machicao et al, 2004. Russo et al, 2004*) multiplicó por 2 (*Neumann et al, 2004. Russo et al, 2004*) o 3 (*Machicao et al, 2004*) las posibilidades de fallo del injerto. Según Machicao la causa más frecuente de pérdida del injerto en el primer año es la recidiva vírica (22% vs 4%) (*Machicao et al, 2004*). De la misma manera en el trabajo de Neumann el 40% de las pérdidas del injerto fueron debidas a la recidiva vírica (*Neumann et al, 2004*).

1.4.3.4. Velocidad de progresión.

Se ha observado que la progresión hacia la fibrosis es más rápida en los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C que reciben un hígado de un donante de edad avanzada (*Machicao et al, 2004. Wali et al, 2002*). En el trabajo de Wali y cols la velocidad de progresión a fibrosis era de 0,6 U/año si el donante tenía menos de 40 años y 2,2 U/año si el donante era mayor de 50 años. Así cuando la edad del donante era menor de 40 años el intervalo medio para el desarrollo de cirrosis era de 10 años, mientras que si la edad del donante era mayor de 50 años el intervalo era de 2,7 años (*Wali et al, 2002*). En el trabajo de Catalano y cols en un grupo de pacientes con hepatopatía por virus C trasplantados con donantes mayores de 75 años, el 54% presentó una recidiva severa en menos de 2 años (*Catalano et al, 2003*). Machicao y cols observaron que los receptores de un hígado de un donante de edad avanzada tenían un mayor porcentaje de fibrosis avanzada a los 4 meses y a los 12 meses (17% vs 8% a los 4 meses, 26% vs 13% a los 12 meses) (*Machicao et al, 2004*).

Por otra parte la recidiva también es más severa en los receptores de donantes de edad avanzada (55% vs 31%; $p<0,05$) (*Machicao et al, 2004*). En el trabajo de Berenguer y cols el 51% de los pacientes con cirrosis por virus C trasplantados desarrollaron cirrosis en 7 años. Este riesgo se correlacionó de forma directa con la edad del donante (HR: 1,05) y con la historia de hepatitis aguda (HR: 3,13) (*Berenguer et al, 2002*).

1.4.3.5. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C.

La influencia del sexo del receptor en la evolución de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C es un factor muy poco estudiado. En algunos trabajos se ha puesto de

manifiesto que el sexo del receptor no influye en la evolución de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C (*Condrón et al, 2005. Berenguer et al, 2003. Machicao et al, 2004*). Sólo en 3 trabajos se ha analizado la influencia del sexo del receptor en la evolución postrasplante (*Forman et al, 2002, Berenguer et al, 2002, Belli et al, 2007*). En un estudio retrospectivo realizado por Forman y cols el sexo femenino del receptor se relacionó con un mayor riesgo de mortalidad (HR: 1,56; IC 95%:1,35-1,81) y de fallo del injerto (HR: 1,51; IC 95%:1,34-1,70) en estos pacientes (*Forman et al, 2002*). En sentido contrario en un trabajo realizado por Berenguer y cols entre los factores que influyeron en la supervivencia de los pacientes trasplantados por una cirrosis por virus C el sexo femenino del receptor fue un factor de riesgo negativo (HR: 0,4; IC 95%:0,2-0,8) (*Berenguer et al, 2002*). Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo realizado en tres hospitales europeos en los cuales el sexo femenino del receptor y la edad avanzada del donante fueron dos factores relacionados con un riesgo de evolución a fibrosis severa. Además había una interacción entre el sexo femenino del receptor y la utilización de donantes de edad avanzada en estos receptores (*Belli et al, 2007*). Así el riesgo de desarrollar fibrosis severa en las mujeres trasplantadas con donantes mayores de 60 años era el doble que en los varones trasplantados con estos donantes. A pesar de esto el sexo del receptor no se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (*Belli et al, 2007*).

1.4.3.6. Influencia de la edad del receptor en la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C.

La edad del receptor en el momento del trasplante se ha relacionado con la mortalidad postrasplante (*Condrón et al, 2005. Ghobrial et al, 2001. Charlton et al, 1998. Charlton et al, 2004*) y el riesgo de recidiva en los pacientes con cirrosis por virus C (*Feray et al, 1999*). En algunos trabajos la edad del receptor superior a 50 años se ha relacionado con un aumento del riesgo de mortalidad del paciente y/o de fallo del injerto (*Condrón et al, 2005. Ghobrial et al, 2001. Charlton et al, 2004*). En el estudio realizado por Feray y cols la edad del receptor mayor de 49 años aumentó el riesgo de hepatitis recurrente postrasplante (HR: 1,4; IC 95%:1,1-1,8, $p<0,05$), aunque no influyó ni en la supervivencia del injerto ni del paciente (*Feray et al, 1999*). En los pacientes no trasplantados la edad a la que se adquiere la infección también se relacionó con la velocidad de progresión hacia la cirrosis. Si se adquiere la infección por virus C a partir de los 40 años la progresión de la fibrosis es más rápida (*Poynard et al, 1997*).

1.4.4. Hepatocarcinoma.

El hepatocarcinoma es la tercera causa más frecuente de trasplante hepático, representa el 13% de todas las etiologías (*Figura 1-20*) (*RETH 1984-2005*). El 75%-80% de los hepatocarcinomas asientan sobre un hígado cirrótico. Con frecuencia los pacientes con

hepatocarcinoma tienen un mejor estadio funcional que el resto de las indicaciones. Sin embargo uno de los principales problemas es que la progresión tumoral mientras se encuentran en lista de espera que puede contraindicar el trasplante hasta en el 20% de los casos (*Ravaioli et al, 2006*). Para disminuir este riesgo hay dos posibles estrategias, la primera se basa en la administración de tratamientos que frenen el crecimiento del tumor como la quimioembolización pretrasplante o la inyección percutánea de etanol (*Fuster et al, 2005*). La segunda consiste en aumentar el *pool* de donantes utilizando donantes marginales. Sólo hay un estudio que haya analizado la influencia de la edad del donante en la supervivencia de estos pacientes. En el trabajo realizado por Ravaioli y cols los pacientes con hepatocarcinoma trasplantados con donantes mayores de 60 años tuvieron mejor supervivencia que aquellos pacientes sin hepatocarcinoma trasplantados con los mismos donantes (supervivencia a los 5 años: 89,5% vs 68,4%) (*Ravaioli et al, 2006*). Un dato a tener en cuenta es que los pacientes con hepatocarcinoma tenían un mejor estadio funcional (estadio Child A: 11% vs 3,6%; $p<0,05$). Según este estudio, la utilización de donantes de edad avanzada en pacientes con hepatocarcinoma en buen estadio funcional no empeoraría la supervivencia postrasplante y además permitiría acortar el tiempo en lista de espera (*Ravaioli et al, 2006*).

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.

Desde la realización del primer trasplante hepático en humanos han pasado más de 40 años. A lo largo de este tiempo se han producido numerosos cambios que hicieron que el trasplante hepático pasase de ser una técnica experimental a una opción terapéutica consolidada para pacientes con una insuficiencia hepática aguda o crónica. Hoy en día la supervivencia global se sitúa en torno al 85% a 1 año y alrededor del 50% a los 15 años postrasplante.

En los primeros implantes los criterios para seleccionar los receptores y los donantes eran muy estrictos para asegurar una mejor supervivencia. Una vez demostrado que el trasplante era una buena opción terapéutica un problema creciente empezó a ser la escasez de donantes. Los distintos equipos de trasplante idearon métodos para disminuir el desbalance entre el número de candidatos y de donantes: el uso de donantes vivos, el *split*, el trasplante dominó, los donantes marginales. De todas estas estrategias la que ha permitido un mayor aumento del *pool* de donantes es el uso de donantes marginales o no ideales. Estos donantes potenciales no cumplían los criterios tradicionales: tenían más de 50 años, esteatosis, hipernatremia, aminas vasoactivas y /o procesos infecciosos. Eran rechazados por temor a una mayor morbi-mortalidad postrasplante. Sin embargo la exclusión de estos donantes suponía un aumento del tiempo en lista de espera y una mayor mortalidad en lista. Era necesario encontrar un punto de equilibrio entre la escasez de órganos y mortalidad en lista con la supervivencia tras el trasplante por lo que poco a poco se empezaron a trasplantar pacientes con estos donantes no ideales.

El envejecimiento de la población trajo consigo que la edad de los potenciales donantes se incrementase y fuese este el grupo que permitiese un mayor aumento del *pool* de donantes. Los límites de edad para el uso del injerto hepático no están establecidos. Además los cambios demográficos de la población hicieron que hubiese una gran diferencia entre lo que se consideraba un donante ideal y lo que era un donante habitual. Distintos autores han visto que la utilización de órganos procedentes de donantes de edad avanzada se acompaña de una supervivencia similar a los trasplantes realizados con donantes más jóvenes. Sin embargo hay que tener en cuenta varios puntos, por un lado parece que estos órganos son más sensibles a la isquemia por lo que el tiempo de isquemia fría debe ser lo más corto posible. También debe evitarse la asociación con otros factores como la esteatosis y la hipernatremia que potencian el daño de reperfusión. Además hay pocos trabajos hayan analizado si la supervivencia con donantes de edad avanzada es igual en todas las patologías hepáticas. Parece totalmente establecido que la supervivencia de los pacientes con cirrosis por virus C es peor cuando reciben un donante de edad avanzada pero no está definida cuál es la evolución en el resto de patologías. Por último, aunque son muy escasos los estudios al respecto, parece que el sexo del donante y el receptor podrían influir en la supervivencia de los pacientes que reciben un hígado procedente de un donante de edad avanzada.

Los objetivos de esta tesis son:

- Evaluar la influencia de la edad del donante en la supervivencia de los pacientes que reciben un trasplante hepático.
- Analizar si la supervivencia de los receptores de donantes de edad avanzada se ve influenciada por el tipo de enfermedad hepática del receptor.
- Analizar la influencia de la edad del donante en el desarrollo de complicaciones postrasplante: no función primaria, rechazo celular agudo, complicaciones biliares, vasculares e infecciosas.

3. PACIENTES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes que incluyó a todos los pacientes trasplantados en la Unidad de Trasplante abdominal del Hospital Clínico de Santiago desde Julio de 1994 hasta Diciembre de 2003. Durante el período del estudio recibieron un primer injerto 388 pacientes. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta su muerte, el retrasplante o hasta el final del estudio (abril de 2005). El tiempo medio de seguimiento (media \pm desviación estándar) fue de 1307 ± 985 días. Al final del estudio el tiempo medio transcurrido desde el trasplante fue de $6 \pm 2,6$ años (*Figura 3-1*).

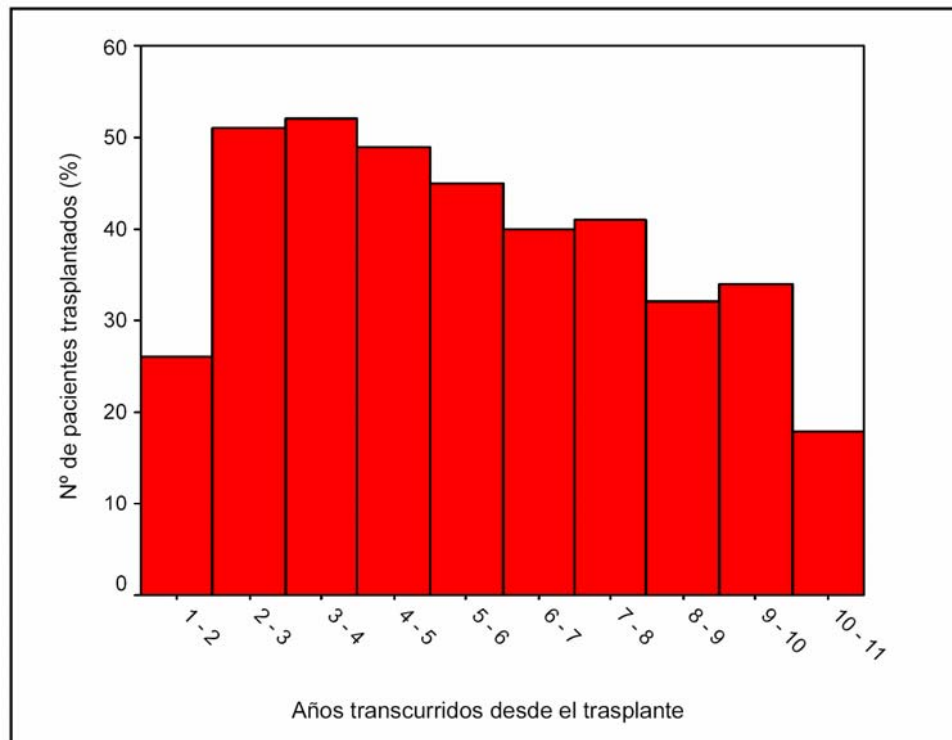


Figura 3-1: Tiempo medio transcurrido desde el trasplante.

3.1. Receptores.

Todos los pacientes fueron sometidos al protocolo habitual de evaluación pretrasplante del centro que incluyó:

1. Historia clínica pormenorizada.
2. Evaluación del funcionalismo hepático según la clasificación de Child.

3. Evaluación del funcionalismo renal por el aclaramiento de creatinina.
4. Status serológico frente a infecciones. Se realizó serología frente a virus hepatotropos, herpes virus, retrovirus, toxoplasma y lúes.
5. Grupo sanguíneo y escrutinio de anticuerpos irregulares.
6. Antropometría.
7. Permeabilidad portal estimada por eco-doppler y mediante arteriografía del tronco celiaco y esplenoportografía de retorno en caso de sospecha de trombosis portal.
8. Evaluación cardiorrespiratoria, incluyendo radiografía de tórax, espirometría y ecocardiograma; en casos determinados se realizó cateterismo cardíaco.
9. Evaluación del estado nutricional mediante el índice de masa corporal, perímetro braquial, pliegue tricipital, determinación de pre-albúmina y péptido transportador de retinol.
10. Despistaje de las neoplasias más frecuentes (mamografía, citología vaginal, rectosigmoidoscopia en mayores de 55 años).
11. Evaluación psiquiátrica en aquellos pacientes con algún tipo de comorbilidad psicopatológica, en especial aquellos con antecedente de consumo excesivo de alcohol.
12. Evaluación sociosanitaria.

3.1.1. Características de los receptores y causa de trasplante.

La causa más frecuente de trasplante hepático fue la cirrosis alcohólica (n: 235), seguida de la cirrosis por virus C (n: 81) y el hepatocarcinoma (n: 78). El resto de las etiologías se muestran en la siguiente gráfica: (*Figura 3-2*).

La edad media de los receptores fue 51 ± 12 años (5-69 años). En 10 casos la edad de los receptores fue menor de 18 años (2,6% de todos los trasplantes). Hubo correlación entre la edad media de los donantes y de los receptores (coeficiente de correlación: 0,26; $p < 0,05$). Esta correlación fue significativa en los pacientes con cirrosis alcohólica (coeficiente de correlación: 0,206; $p < 0,05$) y en aquellos con cirrosis por virus C (coeficiente de correlación: 0,249; $p < 0,05$).

El 75% (n: 291) de los receptores fueron varones. La edad media de los varones fue mayor que la de las mujeres ($51,7 \pm 10,64$ años vs $48,2 \pm 1,54$ años; $p < 0,05$). En el grupo de receptores femeninos había 3 factores de mejor pronóstico: mayor número de pacientes en estadio Child A (34% vs 23,4%; $p < 0,05$), intervención quirúrgica más corta ($6,95 \pm 1,65$ horas vs $7,43 \pm 1,9$ horas; $p < 0,05$) y el consumo de hematíes fue menor ($7,8 \pm 8,8$ unidades vs $10,36 \pm 9,8$ unidades; $p < 0,05$) en las mujeres. Sin embargo había otros elementos

desfavorables: el porcentaje de pacientes hospitalizados en planta en el momento del trasplante fue mayor en estos receptores (12,4% vs 5,8%; $p<0,05$) y la mayoría de los pacientes con fallo hepático fulminante (13,4% vs 6,2%; $p<0,05$) eran mujeres. No hubo otras diferencias significativas en las características de los donantes ni de los receptores entre los varones y las mujeres (*Figura 3-3*).

El 53% de los receptores pertenecían al grupo sanguíneo A, el 34% al grupo O, el 7% al grupo B y el 3% al grupo AB. En 11 casos (3%) no dispusimos del grupo sanguíneo. En 4 casos (1,1%) hubo incompatibilidad de grupo sanguíneo.

El 68,3% de los receptores presentó serología positiva para CMV (Ig G positiva/Ig M negativa). La serología para retrovirus fue negativa en todos los casos.

El 3,4% de los receptores era hipertenso y el 17,5% diabético.

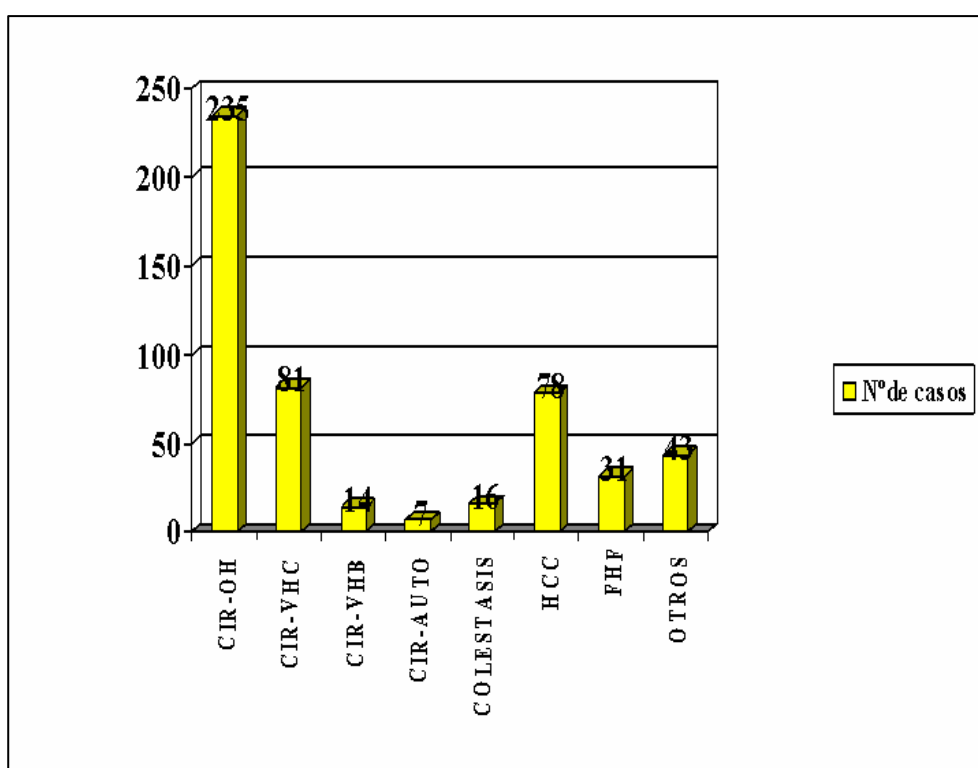


Figura 3-2: Enfermedad hepática de los receptores.

3.1.1.1. Cirrosis alcohólica.

En 235 casos (60,6%) la causa del trasplante fue una cirrosis alcohólica (*Figura 3-2*). Sólo 166 pacientes (71%) presentaban cirrosis alcohólica aislada. En 69 casos (29%) había otras patologías sobreañadidas y en 8 casos coexistían varias etiologías: en 26 casos infección por virus C, en 3 casos infección por virus B, en 1 caso cirrosis autoinmune, en 42 casos hepatocarcinoma, en 2 casos colangiocarcinoma y en 3 casos hemocromatosis.

El 88% de los pacientes con cirrosis alcohólica fueron varones (n: 207). El tiempo medio en lista de espera fue mayor en las mujeres ($307,4 \pm 247,2$ días vs $185,2 \pm 156,1$ días; $p < 0,05$) mientras que la duración de la intervención fue menor ($6,28 \pm 1,65$ horas vs $7,66 \pm 1,98$ horas; $p < 0,05$). Aunque sin alcanzar significación estadística el porcentaje de receptores hospitalizados en planta en el momento del trasplante fue mayor en las mujeres. No hubo otras diferencias en las características de los receptores, de los donantes o de la intervención entre los varones y las mujeres (*Figura 3-4*).

3.1.1.2. Cirrosis por virus C.

Se trasplantaron 81 pacientes con cirrosis por virus C (*Figura 3-2*), sólo 29 presentaban una cirrosis por virus C aislada. En 52 casos (64,2%) tenían otra patología asociada y en 7 de ellos había varias indicaciones: cirrosis alcohólica (26 casos), hepatocarcinoma (31 casos), hemocromatosis (1 caso) e insuficiencia hepática aguda por virus A (1 caso).

El 73% (n: 59) de los pacientes con cirrosis por virus C fueron varones. La edad media de los receptores ($59,5 \pm 5,5$ años vs $52,5 \pm 9,4$ años; $p < 0,05$) y la edad media de los donantes ($55,8 \pm 16$ años vs $47,7 \pm 18,8$ años; $p > 0,05$) fue mayor en las mujeres. Aunque sin alcanzar significación estadística un mayor número de mujeres con cirrosis por virus C se encontraban hospitalizadas en el momento del trasplante. No hubo otras diferencias en las características de los receptores, de los donantes o de la intervención entre los varones y las mujeres (*Figura 3-5*).

3.1.1.3. Hepatocarcinoma.

En 78 casos la causa del trasplante fue un hepatocarcinoma (*Figura 3-2*) que asentaba con una hepatopatía crónica, en 8 casos coexistían varias etiologías: cirrosis alcohólica (n: 42), cirrosis por virus C (n: 31), cirrosis por virus B (n: 5), hemocromatosis (n: 2), cirrosis autoinmune (n: 1), cirrosis colestática (n: 1), cirrosis critogenética (n: 1).

De los 78 casos con hepatocarcinoma el 82% fueron varones (n: 64). Aunque sin alcanzar significación estadística, en las mujeres el hepatocarcinoma asentaba con más frecuencia sobre una cirrosis por virus C que sobre una cirrosis alcohólica. No hubo otras

	Varones (n:291)	Mujeres (n:97)	p
Edad media de los receptores (años)	51,7±10,64	48,2±1,54	<0,05
Edad media de los donantes (años)	47,8±20,1	48,5±20,7	>0,05
Edad del donante >60 años (%)	33%	33%	>0,05
Esteatosis severa (%)	2,9%	4,2%	>0,05
Tiempo de isquemia fría (horas)	7,8±2,1	7,8±2,2	>0,05
Child A (%)	23,4%	34%	<0,05
Child B (%)	39,2%	37,1%	
Child C (%)	26,8%	12,4%	
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	5,8%	12,4%	<0,05
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	4,5%	4,1%	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	166±158,9	195,9±205,3	>0,05
Tiempo transcurrido desde el trasplante (años)	5,64±2,58	5,45±2,63	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	7,43±1,9	6,95±1,65	<0,05
Consumo hemoderivados (unidades)			
Hemáties	10,36±9,8	7,8±8,8	<0,05
Plaquetas	1,39±3,26	0,97±2,05	>0,05
Plasma	16,1±8	14,08±9,8	>0,05
Enfermedad basal			
CIR-OH	71%	28,9%	<0,05
CIR-VHC	20%	22,7%	>0,05
HCC	22%	14,4%	>0,05
FHF	6,2%	13,4%	<0,05

Figura 3-3: Características de los varones y mujeres trasplantados.

	Varones (n:207)	Mujeres (n:28)	p
Edad media de los receptores (años)	52,1±9	52,1±10	>0,05
Edad media de los donantes (años)	48,2±20	47,03±18	>0,05
Edad del donante > 60 años (%)	33,1%	21,4%	>0,05
Tiempo de isquemia fría (horas)	8,06±2,2	7,85±2,18	>0,05
Esteatosis severa (%)	1,8%	0%	>0,05
HCC (%)	17,9%	17,9%	>0,05
Child A (%)	17,4%	35,7%	>0,05
Child B (%)	45,4%	28,6%	
Child C (%)	33,8%	17,9%	
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	7,7%	14,3%	>0,05
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	0,5%	0%	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	185,2±156,1	307,2±247,2	<0,05
Tiempo transcurrido desde el trasplante (años)	5,7±2,6	4,6±2,9	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	7,66±1,98	6,28±1,65	<0,05
Consumo hemoderivados (unidades)			>0,05
Hemáties	10,75±9,5	7,69±6,8	
Plaquetas	1,43±0,95	3,25±1,56	
Plasma	16,4±7,8	15,7±6,3	

Figura 3-4: Características de los varones y mujeres con cirrosis alcohólica.

	Varones (n:59)	Mujeres (n:22)	p
Edad media de los receptores (años)	52,5±9,4	59,5±5,5	<0,05
Edad media de los donantes (años)	47,7±18,8	55,8±16	>0,05
Edad del donante >60 años (%)	33,9%	45,5%	>0,05
Tiempo de isquemia fría (horas)	7,48±1,75	7,90±2,46	>0,05
Esteatosis severa (%)	6,3%	0%	>0,05
HCC (%)	39%	36,4%	>0,05
Child A (%)	35,6%	27,3%	>0,05
Child B (%)	39%	63,6%	
Child C (%)	16,9%	9,1%	
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	3,4%	13,6%	>0,05
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	1,7%	4,5%	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	154,6±151,2	164,9±148,6	>0,05
Tiempo transcurrido desde el trasplante (años)	5,8±2,7	6,15±2,7	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	7,47±1,99	7,32±1,60	>0,05
Consumo de hemoderivados (unidades)			>0,05
Hemáties	9,1±9,7	7,27±6,7	
Plaquetas	1,67±3,73	1,94±3,24	
Plasma	15,3±9,3	14,4±7,7	
Rechazo celular agudo (%)	33,9%	36,4%	>0,05
Dosis de metilprednisolona (mg)*	3020,3±778	3240±1629	>0,05

Figura 3-5: Características de los varones y mujeres con cirrosis por virus C.

* Administrados durante los episodios de rechazo.

	Varones (n:64)	Mujeres (n:14)	p
Edad media de los receptores (años)	57,7±6,2	58,2±7,6	>0,05
Edad media de los donantes (años)	52±19,16	54,8±14,9	>0,05
Edad del donante >60 años (%)	37,5%	35,7%	>0,05
Tiempo de isquemia fría (horas)	7,21±1,74	7,6±2,1	>0,05
Esteatosis severa (%)	0%	0%	>0,05
Child A (%)	59,4%	42,9%	>0,05
Child B (%)	23,4%	28,6%	
Child C (%)	14,1%	14,3%	
CIR-OH(%)	57,8%	35,7%	>0,05
CIR-VHC(%)	35,9%	57,1%	>0,05
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	0%	0%	>0,05
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	1,6%	0%	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	141,1±120,8	222,9±199,6	>0,05
Tiempo transcurrido desde el trasplante (años)	4,91±2,4	4,95±2,7	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	6,82±1,91	6,70±1,60	>0,05
Consumo de hemoderivados (unidades)			>0,05
Hemafíes	6,74±7,89	5,46±3,52	
Plaquetas	0,78±2,52	1,30±2,11	
Plasma	13,26±9	14±5,98	

Figura 3-6: Características de los varones y mujeres con hepatocarcinoma.

diferencias en las características de los receptores, de los donantes ni de la intervención entre los varones y las mujeres (*Figura 3-6*).

3.1.1.4. Otras causas de trasplante hepático.

El 8% (n: 31) de los pacientes fue trasplantado por fallo hepático fulminante, el 51% fueron varones y la edad media fue $40,9 \pm 15$ años. Las etiologías conocidas más frecuentes fueron la vírica, la autoinmune y la tóxica (*Figura 3-7*). En 7 casos se identificaron otras causas: infiltración por linfoma de Hodgkin (1 caso), infiltración por angiosarcoma (1 caso), enfermedad de Wilson (2 casos) y hepatitis alcohólica aguda (3 casos).

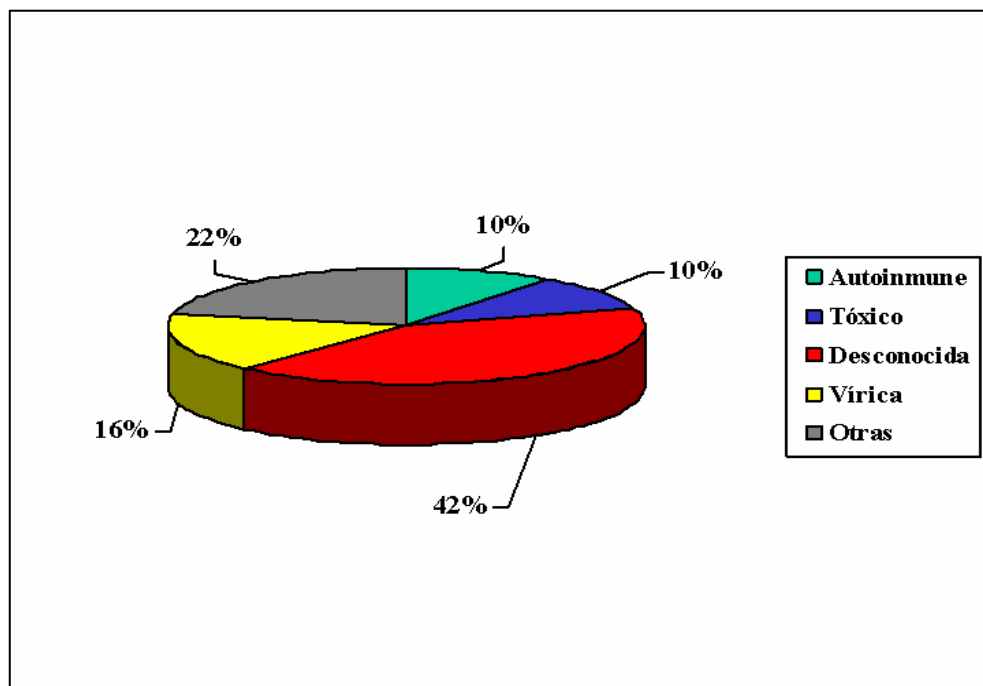


Figura 3-7: Causas de fallo hepático fulminante.

En 43 casos había otras patologías susceptibles de ser tratadas mediante trasplante hepático (*Figura 3-2*): hemocromatosis (6 casos), cirrosis criptogenética (7 casos), colangiocarcinoma (6 casos), metástasis hepáticas de tumor carcinoide (3 casos), polineuropatía amiloidótica familiar (4 casos), enfermedad de Caroli (2 casos), síndrome de Budd-Chiari (2 casos), poliquistosis hepatorenal (2 casos), glucogenosis (2 casos), atresia de vías biliares (2 casos), insuficiencia hepática tras hepatectomía (2 casos), estallido hepático

postraumático (1 caso), hiperoxaluria (1 caso), fibrosis hepática congénita (1 caso), enfermedad de Wilson (1 caso) y déficit de alfa 1 antitripsina (1 caso).

3.1.1. Estadio funcional e indicación de trasplante.

Excluyendo a los pacientes con fallo hepático fulminante, el 28,3% se encontraba en estadio Child A, el 42% en estadio Child B y el 25,2% en estadio Child C. En 16 casos (4,5%) no se dispuso de información respecto al estadio Child. El 94% de los pacientes requería asistencia médica con frecuencia, bien en planta de hospitalización o en consulta, antes del trasplante. El 7% estaba hospitalizado en planta y el 4% en una unidad de críticos en el momento del trasplante. El tiempo medio en lista de espera fue $126,5 \pm 172$ días (0-1000 días).

Las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático con independencia del estadio funcional Child fueron: la encefalopatía, el hepatocarcinoma y la ascitis refractaria (*Figura 3-8*).

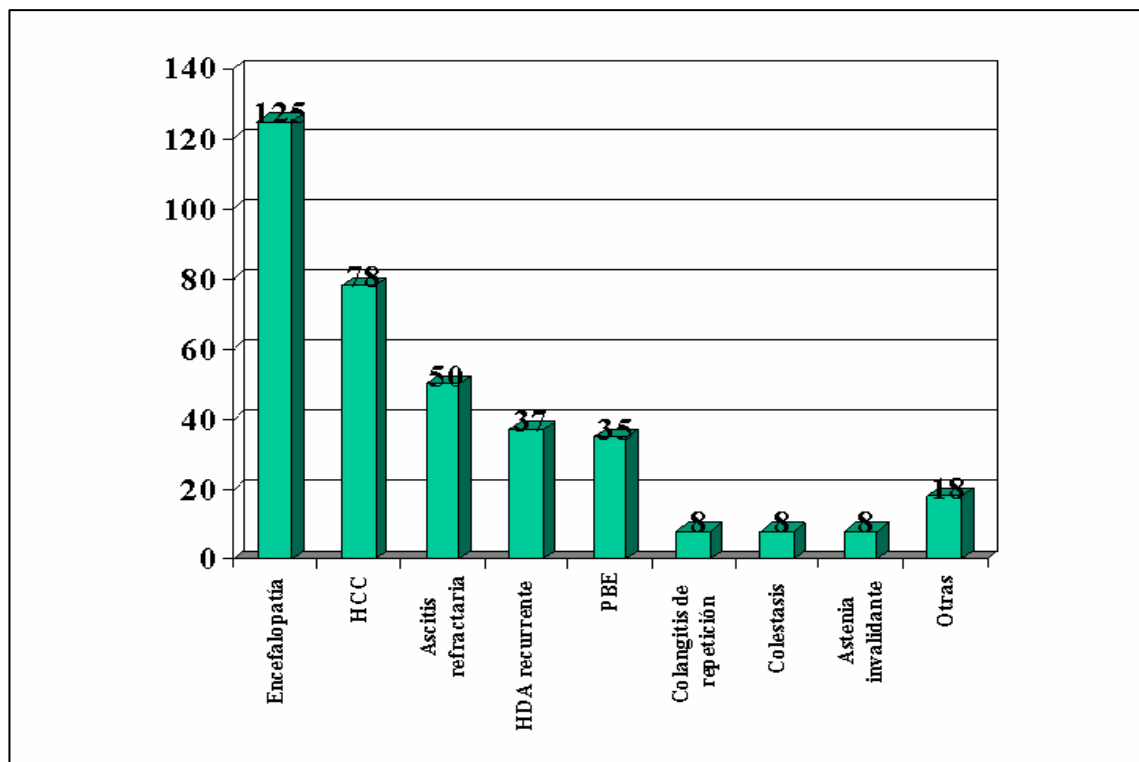


Figura 3-8: Indicaciones de trasplante hepático.

3.2. Procedimiento quirúrgico, inmunosupresión y profilaxis infecciosa.

En todos los casos se realizó trasplante hepático ortotópico con la técnica de “piggy-back”. La anastomosis de la vía biliar se realizó mediante coledoco-coledocostomía en el 89,4% de los pacientes (n: 347) y mediante hepaticoyeyunostomía en el 5,5% (n: 21). En el 87% de los casos (n: 337) se colocó un tubo de Kher. La duración media de la intervención quirúrgica fue de $7,31 \pm 1,86$ horas. Durante la cirugía el consumo medio de hemoderivados fue: $9,75 \pm 9,64$ concentrados de hematíes, $1,29 \pm 3$ unidades de plaquetas y $15,6 \pm 8,9$ unidades de plasma.

El protocolo de inmunosupresión incluyó triple terapia con anticalcineurínicos (ciclosporina en el 41% de los casos y tacrolimus en el 57% de los casos) más azatioprina o micofenolato y esteroides. En los pacientes con insuficiencia renal pretrasplante se utilizó inmunosupresión con dosis bajas de tacrolimus y anticuerpos monoclonales anti CD25 (daclizumab o basiliximab). En los casos de rechazo agudo se utilizaron diferentes estrategias: bolos de metilprednisolona, cambio de ciclosporina a tacrolimus o tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti CD3 OKT3 o el anticuerpo policlonal ATG (gammaglobulina antitimocítica).

El protocolo de profilaxis infecciosa de nuestro centro incluyó la administración de ceftazidima, amoxicilina-clavulámico y metronidazol durante 5 días tras la intervención (aztreonam y clindamicina en los alérgicos a penicilina). Desde la inclusión en lista de espera se realizó descontaminación intestinal con norfloxacin y nistatina. Los pacientes de alto riesgo para infección fúngica recibieron fluconazol. Los pacientes de alto riesgo para la infección por CMV recibieron ganciclovir durante 14 días.

3.3. Seguimiento postrasplante.

Después del trasplante hepático los pacientes fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos del hospital donde permanecieron hasta que fue posible retirar el soporte ventilatorio e inotrópico. Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos el 9,5% de los pacientes necesitó hemofiltración venosa continua por insuficiencia renal. Se consideró como no función primaria la falta de recuperación del funcionalismo hepático no debida a complicaciones vasculares, infecciosas ni inmunológica en las dos primeras semanas postrasplante.

Una vez que fueron dados de alta de la unidad de cuidados intensivos se trasladaron a la planta convencional, la estancia media en la planta fue $22 \pm 17,1$ días (0-146 días). Después del alta hospitalaria los pacientes fueron seguidos en una unidad específica del hospital. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el retrasplante, exitus o hasta el final del estudio (abril 2005).

3.4. Donantes.

El protocolo de recogida de datos del donante incluyó la siguiente información:

1. En todos los casos el equipo quirúrgico que realizó la extracción valoró la calidad del injerto según el aspecto macroscópico del órgano. Sólo se realizó biopsia hepática ante la sospecha de mala calidad del injerto o sospecha de macroesteatosis moderada-severa.
2. Todos los órganos se preservaron en la solución de Wisconsin. El tiempo de isquemia fría fue definido como el tiempo transcurrido desde el clampaje en el donante hasta la retirada de la solución de preservación para el implante en el receptor.
3. La edad y sexo del donante.
4. La causa de muerte del donante.
5. Lugar de procedencia del donante.
6. El grupo sanguíneo del donante.
7. La presencia de serología positiva para el virus hepatitis B (definida por la presencia de anticuerpos anti HBc).

3.4.1. Características de los donantes.

La edad media de los donantes fue $48 \pm 20,3$ años. Se consideraron donantes de edad avanzada a los donantes con edad superior a 60 años. En 128 casos (32,9%) la edad del donante fue mayor de 60 años y en 61 de ellos (16%) fue superior a 70 años. El 66% de los donantes fueron varones y en el 31,7% de los casos el órgano procedió de nuestro hospital.

A lo largo del período del estudio se ha producido un aumento en la utilización de los donantes de más de 60 años (*Figura 3-9*). Durante el año 2000 y el 2002 el 45,1% y el 47,4% de los receptores, respectivamente, recibió un órgano procedente de un donante mayor de 60 años. Como consecuencia del aumento progresivo en el uso de donantes de edad avanzada, los receptores de donantes jóvenes llevaban más tiempo trasplantados ($6 \pm 2,7$ años vs $5 \pm 2,2$ años; $p < 0,05$).

La causa más frecuente de muerte cerebral en los donantes jóvenes fue el traumatismo craneoencefálico (42,3%) mientras que en los donantes de edad avanzada fue el accidente cerebrovascular (79,7%). La presencia de anticuerpos antiHbc fue mayor en los donantes mayores de 60 años. En los receptores de estos órganos se realizó profilaxis con gammaglobulina antihepatitis B y con lamivudina (*Figura 3-10*).

La valoración de la esteatosis del hígado del donante mediante biopsia hepática en el momento cero se realizó en 93 casos (24%). La biopsia en tiempo cero fue realizada con más

frecuencia en los donantes jóvenes (26,5% vs 18,8%; $p>0,05$). Los donantes mayores de 60 años sometidos a biopsia hepática en el momento cero tuvieron una mayor incidencia de esteatosis moderada (8,3% vs 1,4%; $p>0,05$) y severa (4,2% vs 2,9%; $p>0,05$) que los donantes menores de 60 años. La edad media de los donantes fue mayor en aquellos con esteatosis moderada ($56,6\pm14,03$ años vs $43,3\pm20,2$ años; $p>0,05$) o severa ($54,3\pm18,1$ años vs $43,9\pm20,1$ años; $p>0,05$).

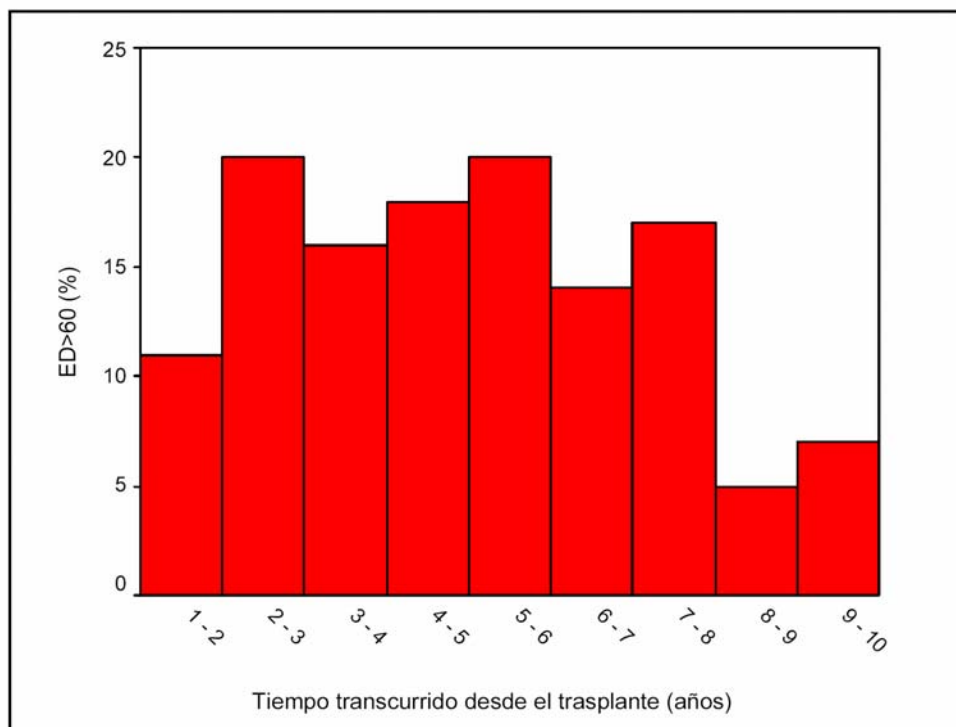


Figura 3-9: Utilización de donantes mayores de 60 años según la fecha de trasplante.

	Donantes jóvenes (n:260)	Donantes de edad avanzada (n:128)	p
Edad del donante (años)	≤60	>60	
Edad media de los donantes (años)	37±15,2	70,3±5,8	<0,05
Sexo del donante (% varones)	71,9%	54,7%	<0,05
Causa de muerte del donante (%)	44,4% ACV 22,3% Tráfico 20% TCE no tráfico 13,5% Otras	79,7% ACV 3,1% Tráfico 8,6% TCE no tráfico 8,6% Otras	<0,05
Lugar de procedencia del donante (%)	27,4% Propio hospital 72,6% Otros hospitales	37,5% Propio hospital 62,5% Otros hospitales	>0,05
Anticuerpos antiHBc (%)	2,3%	9,4%	<0,05
Biopsia hepática en tiempo cero (%)	26,5%	18,8%	
No esteatosis	66,7%	54,2%	
Esteatosis leve	29%	33,3%	
Esteatosis moderada	1,4%	8,3%	
Esteatosis severa	2,9%	4,2%	>0,05

Figura 3-10: Características de los donantes jóvenes y de edad avanzada.

3.4.2. Distribución de los donantes mayores y menores de 60 años en las distintas enfermedades hepáticas.

La adjudicación de los órganos se realizó de acuerdo con el orden en la lista de espera y teniendo en cuenta la compatibilidad sanguínea y el tamaño del hígado junto con el peso y la talla de receptor. No se consideró la etiología de la enfermedad hepática ni la situación basal del receptor. Sin embargo un mayor número de pacientes con fallo hepático fulminante se trasplantó con donantes jóvenes (11% vs 2%; $p<0,05$) (*Figura 3-11*). Hubo una tendencia a utilizar donantes de edad avanzada para trasplantar a receptores de más edad. No hubo diferencias en el estadio Child, la hospitalización previa al trasplante, el tiempo en lista de espera, la duración de la intervención ni la necesidad de hemoderivados entre los receptores de los donantes jóvenes y los de edad avanzada (*Figura 3-12*).

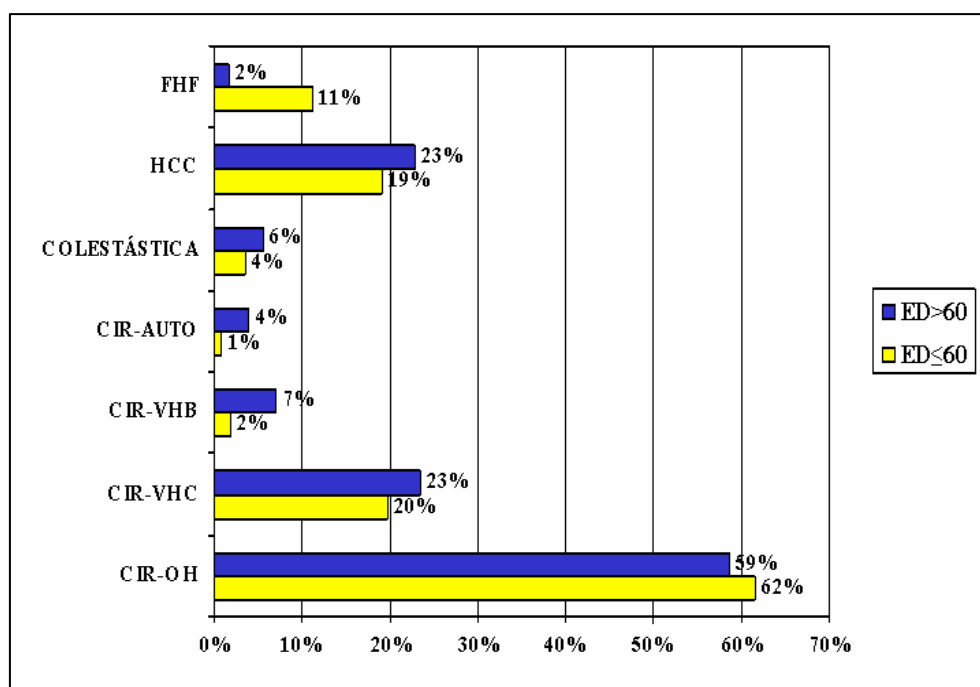


Figura 3-11: Utilización de los donantes de edad avanzada según el tipo de patología del receptor.

El 32% de los pacientes con cirrosis alcohólica se trasplantó con un donante mayor de 60 años. La duración de la intervención fue más corta en los receptores de donantes de edad avanzada ($7,07\pm1,67$ horas vs $7,71\pm2$ horas; $p<0,05$), aunque el consumo de hemoderivados

fue similar en ambos grupos. No hubo otras diferencias significativas entre los receptores de los donantes jóvenes y de edad avanzada (*Figura 3-13*).

El 37% de los pacientes con una cirrosis por virus C se trasplantó con un donante mayor de 60 años. No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes, de la intervención ni de los donantes entre los receptores de los donantes jóvenes y de edad avanzada (*Figura 3-14*).

El 37% de los pacientes con hepatocarcinoma se trasplantó con un donante mayor de 60 años. Los receptores de los donantes jóvenes tuvieron un tiempo de isquemia fría más corto ($6,9 \pm 1,6$ horas vs $7,85 \pm 2,03$ horas; $p < 0,05$). No hubo otras diferencias significativas en las características de los pacientes ni de la intervención entre los receptores de los donantes jóvenes y de edad avanzada (*Figura 3-15*).

3.5. Seguimiento y supervivencia.

El seguimiento después del trasplante fue realizado regularmente en una unidad específica de nuestro centro. En todos los pacientes se dispuso de datos referentes a la mortalidad y la supervivencia que fueron calculados hasta Abril de 2005.

Se revisó la supervivencia global de la serie y en las diferentes hepatopatías en función de la edad del donante (≤ 60 y > 60 años).

Se analizó la influencia de otros factores como el sexo del donante y del receptor, el estadio funcional de receptor, el tiempo de isquemia fría y el tratamiento inmunosupresor recibido en la supervivencia.

Se recogió el número de complicaciones infecciosas durante el ingreso. Se registró el número de complicaciones biliares, complicaciones vasculares y episodios de rechazo a lo largo de todo el período del estudio.

3.6. Consideraciones éticas.

El estudio se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki, así como del Consejo de Organizaciones Internacionales para las Ciencias Médicas (CIOMS; Génova, 1991) para estudios epidemiológicos.

	Donantes jóvenes (n:260)	Donantes de edad avanzada (n:128)	p
Edad del donante (años)	≤60	>60	
Tiempo de isquemia fría (horas)	7,9±2,2	7,7±2,1	>0,05
Edad del receptor (años)	49,7±11,9	53,5±11,3	<0,05
Sexo del receptor (% varones)	75%	75%	>0,05
Child A (%)	24,6%	28,9%	>0,05
Child B (%)	35,8%	44,5%	
Child C (%)	24,2%	21,1%	
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	6,2%	10,2%	>0,05
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	5,8%	1,6%	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	174,9±183,1	172,2±147	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	7,48±1,9	6,9±1,7	>0,05
Consumo de hemoderivados (unidades)			>0,05
Hematíes	9,8±9,1	9,6±10,6	
Plaquetas	1,43±3,34	1±2,2	
Plasma	15,4±8,6	15,9±9,5	

Figura 3-12: Características de los receptores trasplantados con donantes jóvenes y de edad avanzada.

	Donantes jóvenes (n:160)	Donantes de edad avanzada (n:75)	p
Edad del donante (años)	≤60	>60	
Tiempo de isquemia fría (horas)	8,16±2,22	7,76±2,16	>0,05
Child A (%)	18,8%	18,7%	>0,05
Child B (%)	40%	53,3%	
Child C (%)	36,3%	26,7%	
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	7,5%	10,7%	>0,05
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	0,6%	0%	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	200,4±185,5	200,2±148,1	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	7,71±2	7,07±1,67	<0,05
Consumo de hemoderivados (unidades)			
Hemáties	10,5±8,8	10,2±10,3	>0,05
Plaquetas	1,59±3,5	0,97±2,15	
Plasma	16,1±7,3	16,8±8,4	

Figura 3-13: Características de los receptores con cirrosis alcohólica trasplantados con donantes jóvenes y de edad avanzada.

	Donantes jóvenes (n:51)	Donantes de edad avanzada (n:30)	p
Edad del donante (años)	≤60	>60	
Tiempo de isquemia fría (horas)	7,57±2,03	7,65±1,67	>0,05
Child A (%)	33%	33,3%	>0,05
Child B (%)	49%	40%	
Child C (%)	11,8%	20%	
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	3,9%	10%	>0,05
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	2%	3,3%	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	165,0±151,3	142,6±148,3	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	7,59±2	7,11±1,5	>0,05
Consumo de hemoderivados (unidades)			
Hemáticos	8,47±8,28	9,25±10,1	>0,05
Plaquetas	1,8±4	1,61±2,88	
Plasma	15,1±8,8	15±9,1	
Dosis de metilprednisolona (mg)*	3134,4±822	2988,3±1,67	>0,05
Rechazo celular agudo (%)	35,3%	33,3%	>0,05

Figura 3-14: Características de los receptores con cirrosis por virus C trasplantados con donantes jóvenes y de edad avanzada.

* Administrados durante los episodios de rechazo.

	Donantes jóvenes (n:49)	Donantes de edad avanzada (n:29)	p
Edad del donante (años)	≤60	>60	
Tiempo de isquemia fría (horas)	6,9±1,6	7,85±2,03	<0,05
Child A (%)	49%	69%	>0,05
Child B (%)	26,5%	20,7%	
Child C (%)	16,3%	10,3%	
CIR-OH (%)	55%	52%	>0,05
CIR-VHC (%)	36,7%	44,8%	>0,05
Ingresado en planta en el momento del trasplante (%)	0	0	
Ingresado en UCI en el momento del trasplante (%)	2%	0	>0,05
Tiempo en lista de espera (días)	164,5±144,2	138,6±130,8	>0,05
Duración de la intervención quirúrgica (horas)	6,8±1,9	6,75±1,74	>0,05
Consumo de hemoderivados (unidades)			>0,05
Hemáties	6,31±6,1	6,8±9	
Plaquetas	1,09±3	0,48±0,9	
Plasma	12,9±8,1	14±9,3	

Figura 3-15: Características de los receptores con hepatocarcinoma trasplantados con donantes jóvenes y de edad avanzada.

3.7. *Análisis estadístico.*

Los resultados de las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y en porcentajes. Para la comparación de estas variables se han utilizado las pruebas de Chi-cuadrado de Pearson y exacta de Fischer.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar. Para comparar variables continuas entre dos grupos se ha utilizado la prueba de t de Student en caso de distribuciones normales o la U de Mann-Whitney en caso contrario.

Para estudiar la correlación entre dos variables normales continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. En el caso de que alguna de las variables no siguiese una distribución normal se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

El estudio de supervivencia se ha valorado mediante curvas de supervivencia siguiendo el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Cox, 1984).

En todas las pruebas previamente mencionadas se han considerado estadísticamente significativos aquellos valores cuyo valor p fuese inferior a 0,05. Para el análisis de datos hemos utilizado el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 10 (Microsoft, Chicago, USA).

4. RESULTADOS.

4.1. Supervivencia global de la muestra.

La supervivencia global de los pacientes trasplantados en el Hospital Clínico de Santiago en el período 1994-2003 fue del 68%. La supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años fue del 81,7%, 72,7% y 62,9% respectivamente.

Durante el período del estudio fallecieron 124 pacientes (32%). En 110 casos (89%) se dispuso de información sobre la causa de la muerte: complicaciones infecciosas (48 casos), fallo del injerto (24 casos), neoplasia (15 casos), enfermedad cardiológica (7 casos), enfermedad neurológica (5 casos) y otras causas (11 casos).

4.1.1. Factores de riesgo de mortalidad.

En un modelo multivariante (incluyendo como covariables: la edad del receptor en años, el sexo del receptor, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, las cifras de bilirrubina basal, las cifras de urea basal, las cifras de albúmina basal, el tiempo de protrombina basal, el estadio Child, la presencia de hepatocarcinoma, el tiempo de isquemia fría, el consumo de hemoderivados durante la intervención, los valores de GOT pico, la dosis total de esteroides administrada a lo largo del trasplante, el tratamiento con tacrolimus o ciclosporina, el sexo del donante, la edad del donante en años y la presencia de esteatosis en el donante), los factores que incrementaron el riesgo de mortalidad fueron: la edad del donante en años (HR:1,02; IC 95%:1-1,05) y la estancia del receptor en UCI previa al trasplante (HR:51,4; IC 95%:10,2-258,9).

En un modelo multivariante incluyendo como covariables los factores conocidos antes del trasplante (el sexo del receptor, la edad del receptor mayor de 60 años, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, el tiempo de isquemia fría, las cifras basales de bilirrubina, de sodio y de urea, la edad del donante en años, la edad del donante mayor de 60 años, la presencia de esteatosis en el donante, la concordancia sexo donante-receptor y la concordancia edad donante-receptor): la edad del donante en años (HR:1,02; IC 95%:1-1,04), la presencia de esteatosis en el donante (HR:1,73; IC 95%:1,04-2,89) y la estancia en UCI del receptor previa al trasplante (HR:15,8; IC 95%:3,9-63,9) se comportaron como factores de riesgo de mortalidad.

4.1.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.

La edad del donante mayor de 60 años no se asoció a menor supervivencia global (69,5% vs 67,3%; $p>0,05$) ni a corto ni a largo plazo (*Figura 4-1 y 4-2*). Sin embargo la edad del receptor mayor de 60 años se relacionó con una peor supervivencia a medio-largo plazo (3 años: 64,3% vs 75,8%; $p<0,05$; 5 años: 51,9% vs 66,5%; $p: 0,06$) (*Figura 4-2 y 4-3*). En el

análisis multivariante la edad del receptor se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (HR: 1,02, IC 95%:1-1,03) cuando se incluyeron en el modelo como covariables la edad del donante mayor de 60 años y el sexo del receptor.

La supervivencia de los receptores mayores de 60 años no empeoró cuando se trasplantaron con un donante mayor de 60 años (68,3% vs 60,5%; $p>0,05$) y tampoco hubo diferencias cuando los receptores menores de 60 años fueron trasplantados con donantes mayores de 60 años (70,9% vs 71%; $p>0,05$). La combinación donante y receptor mayor de 60 años no aumentó el riesgo de mortalidad de manera significativa (HR: 1,12, IC 95%:0,66-1,90; $p>0,05$).

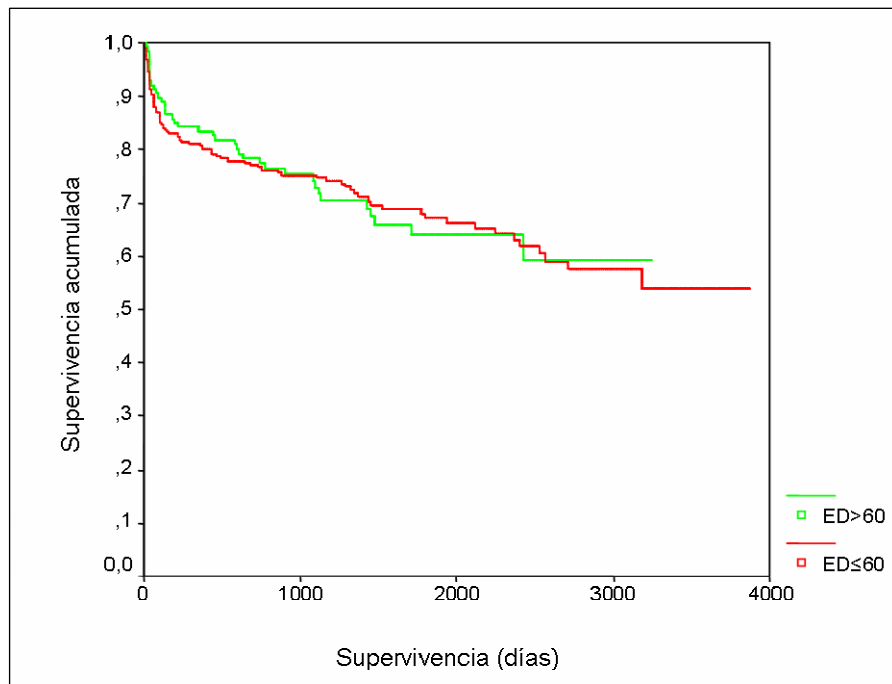


Figura 4-1: Supervivencia de los pacientes trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

4.1.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.

La supervivencia global fue menor en las mujeres que en los varones (61,9% vs 70,1%; $p>0,05$) (Figura 4-4). La supervivencia a corto plazo (1 año: 71,1% vs 85,2%; $p<0,05$) y a medio-largo plazo fue peor en las mujeres (3 años: 62,5% vs 75,7%; $p<0,05$; 5 años: 51,9% vs 66,5%; $p>0,05$). En el análisis multivariante el sexo femenino del receptor se

comportó como un factor de riesgo de mortalidad (HR: 1,49; IC 95%:1-2,2) cuando se incluyeron en el modelo como covariables la edad del donante y del receptor en años.

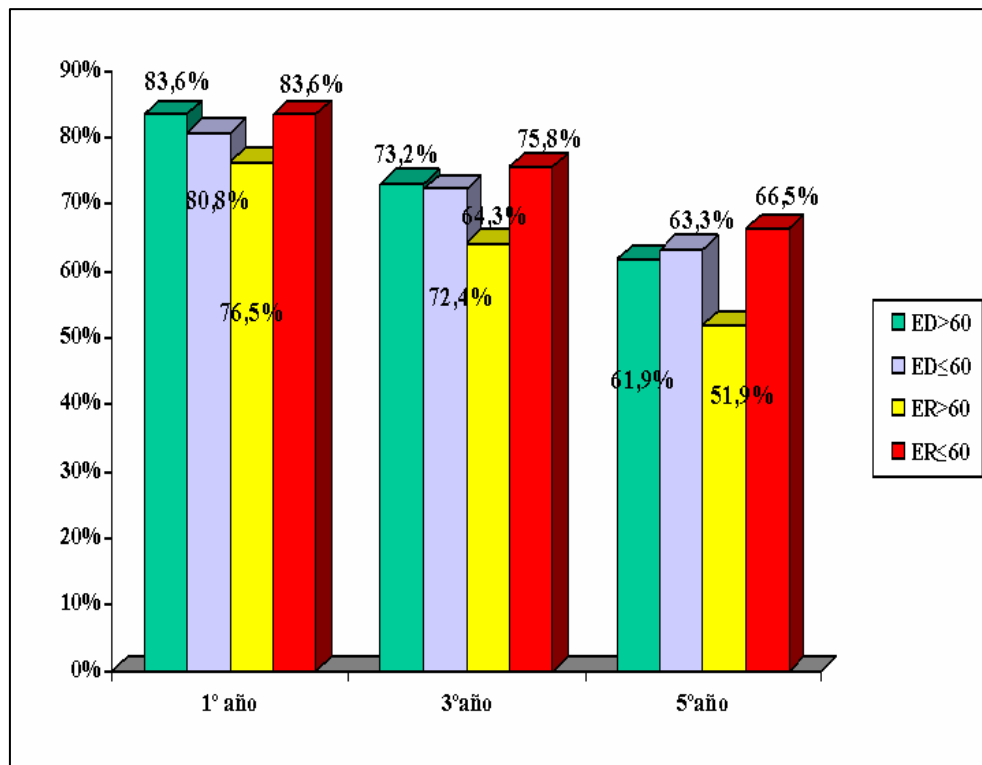


Figura 4-2: Supervivencia según la edad del donante y del receptor.

4.1.4. Interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor.

La supervivencia global de los varones fue similar en los receptores trasplantados con donantes mayores de 50 años (68,3% vs 71,9%; $p>0,05$), 60 años (71,9% vs 69,2%; $p>0,05$) y 65 años (71,1% vs 69,8%; $p>0,05$) (Figura 4-5). Sin embargo en las mujeres que se trasplantaron con donantes mayores de 50 años la supervivencia tendió a ser peor (54% vs 70,2%; $p>0,05$) mientras que la edad del donante mayor de 60 años (62,5% vs 61,5%; $p>0,05$) y 65 años (62,1% vs 61,8%; $p>0,05$) no influyó en la supervivencia (Figura 4-6).

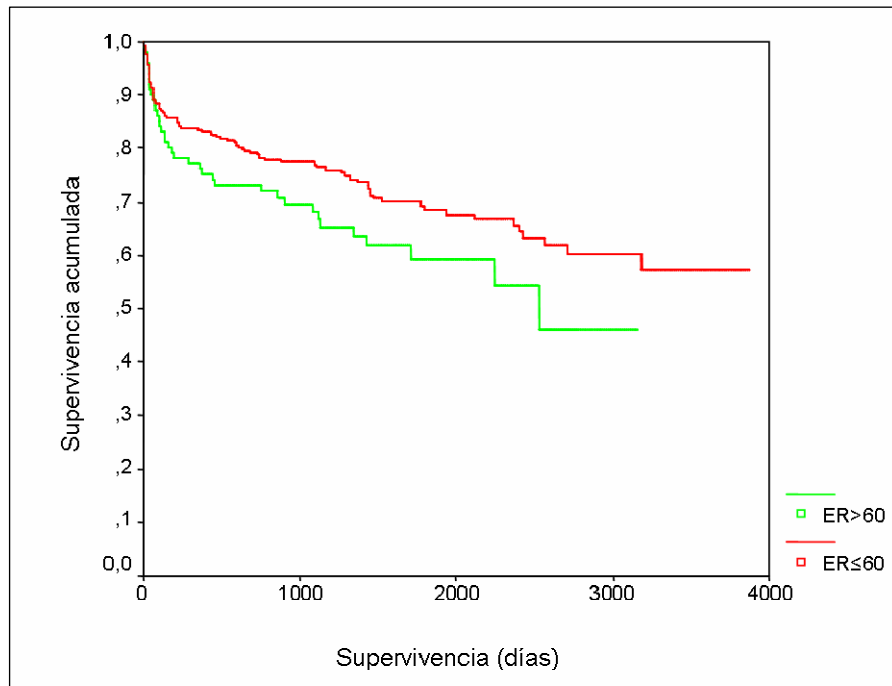


Figura 4-3: Supervivencia de los receptores mayores y menores de 60 años.

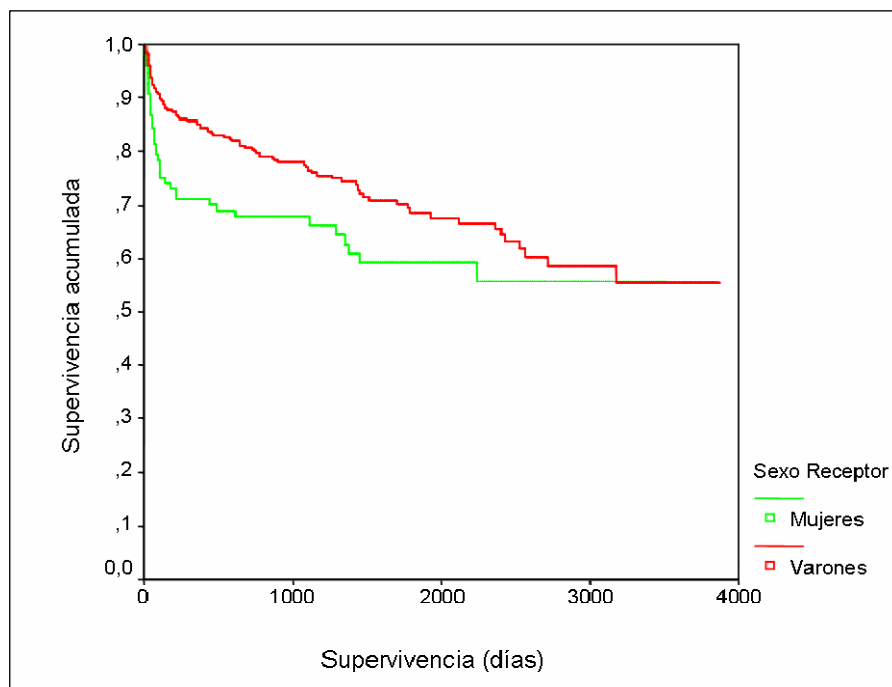


Figura 4-4: Supervivencia de los varones y de las mujeres sometidos trasplante hepático.

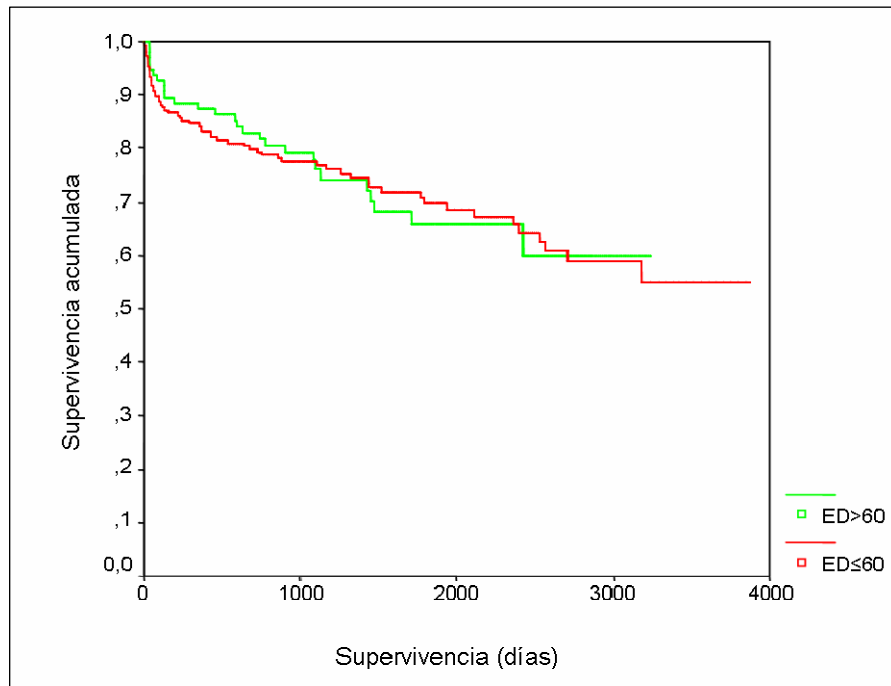


Figura 4-5: Supervivencia de los varones trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

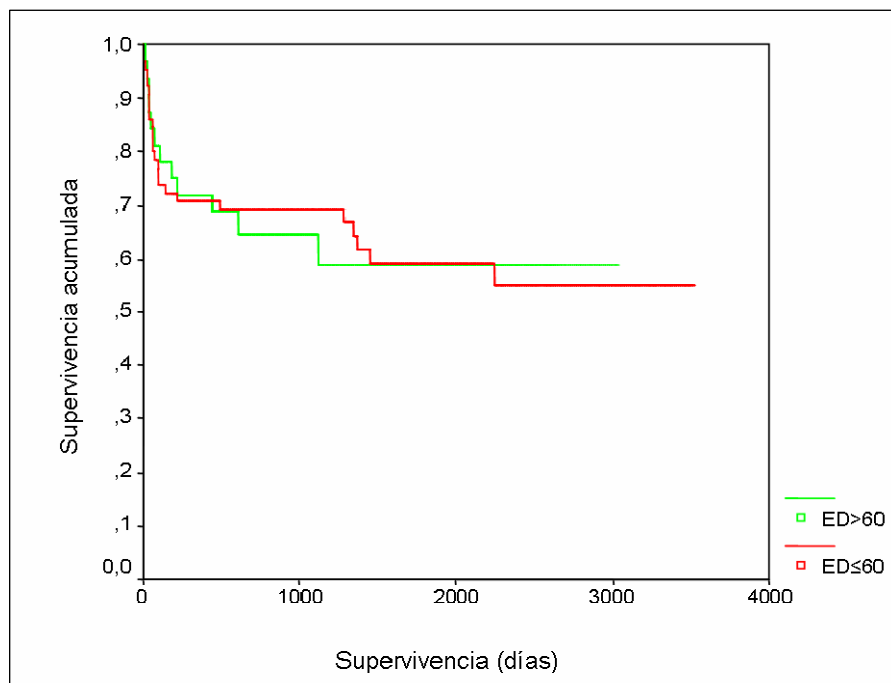


Figura 4-6: Supervivencia de las mujeres trasplantadas con donantes mayores y menores de 60 años.

4.2. Supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica.

En 174 casos el trasplante hepático se realizó por cirrosis hepática alcohólica sin hepatoma ni cirrosis por virus C. La supervivencia global en este grupo fue del 72,7% con una supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años del 83,9%, 75% y 68,4% respectivamente.

4.2.1. Factores de riesgo de mortalidad.

En los receptores con cirrosis alcohólica en un modelo multivariante (incluyendo como covariables: la edad del receptor en años, el sexo del receptor, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, las cifras de bilirrubina basal, las cifras de urea basal, las cifras de albúmina basal, el tiempo de protrombina basal, el estadio Child, la presencia de hepatocarcinoma, el tiempo de isquemia fría, el consumo de hemoderivados durante la intervención, los valores de GOT pico, la dosis total de esteroides administrada a lo largo del trasplante, el tratamiento con tacrolimus o ciclosporina, el sexo del donante, la edad del donante en años y la presencia de esteatosis en el donante), sólo el tiempo de isquemia fría se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (HR: 1,83; IC 95%:1,26-2,67).

En los pacientes con cirrosis alcohólica en un modelo multivariante incluyendo como factores de riesgo pretrasplante (la edad del receptor mayor de 60 años, el sexo del receptor, el tiempo de isquemia fría, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, y la edad del donante mayor de 60 años): la estancia en UCI previa al trasplante se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (HR: 10; IC 95%:1,34-76,2).

4.2.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.

El 31,6% de los casos (n: 55) se trasplantó con un hígado procedente de un donante mayor de 60 años, no asociándose estos casos a peor supervivencia ni a corto (1 año: 87,3% vs 82,4%; $p>0,05$) ni a medio-largo plazo (3 años: 76,9% vs 74,3%, 5 años: 70,8% vs 67,6%; $p>0,05$) (*Figura 4-7*). La edad del receptor mayor de 60 años tampoco se asoció a peor supervivencia ni a corto (1 año: 79,5% vs 85,2%; $p>0,05$) ni a medio-largo plazo (3 años: 68,8% vs 76,9%, 5 años: 61,9% vs 70,3%; $p>0,05$). Ni en el análisis univariante ni en un modelo multivariante (incluyendo el sexo femenino del receptor como covariable) la edad del donante y la edad del receptor en años tuvieron un efecto significativo en la supervivencia.

La supervivencia de los pacientes mayores de 60 años fue similar en los trasplantados con donantes mayores o menores de 60 años (64,7% vs 71,4%; $p>0,05$). Tampoco hubo diferencias en la supervivencia en los receptores menores de 60 años trasplantados con donantes mayores o menores de 60 años (74,3% vs 73,7%; $p>0,05$). La combinación de donante y receptor mayores de 60 años no aumentó el riesgo de mortalidad (HR: 1,17; IC 95%:0,49-2,76; $p>0,05$).

4.2.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.

El 88% (n: 153) de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica fueron varones. No hubo diferencias significativas entre varones y mujeres en la supervivencia a corto (1 año: 84,3% vs 81%; $p>0,05$) ni a medio-largo plazo (3 años: 75,4% vs 71,4% y 5 años: 68,6% vs 66,7%; $p>0,05$) (*Figura 4-8*). Ni en el análisis univariante ni en un modelo multivariante (incluyendo como covariables la edad del donante y del receptor en años) el sexo del receptor mostró un efecto significativo en la supervivencia.

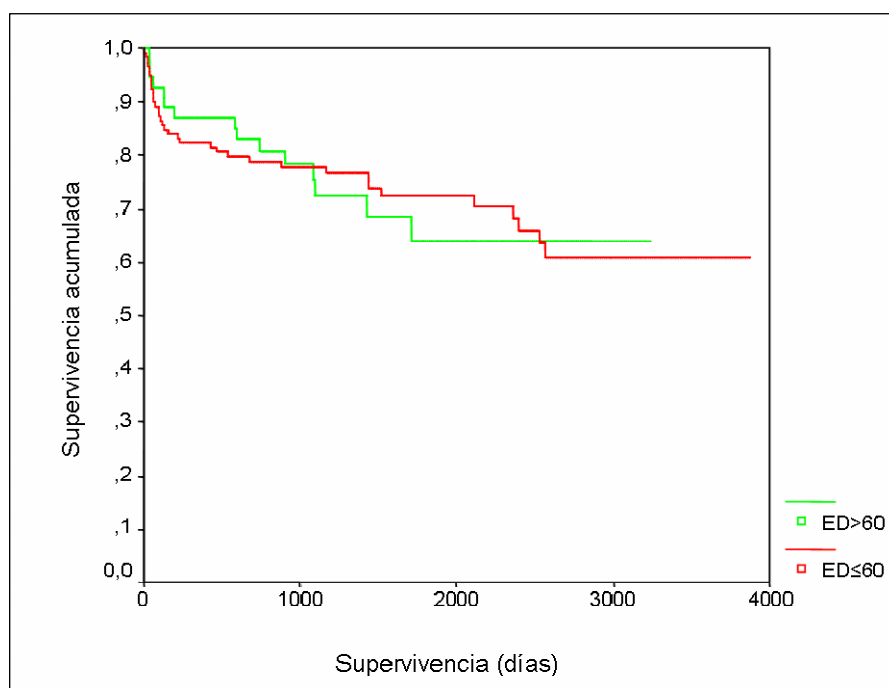


Figura 4-7: Supervivencia de los pacientes con cirrosis alcohólica trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

4.2.4. Interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor.

La edad del donante mayor de 50 años, de 60 años o de 65 años no influyó en la supervivencia global de los varones (67,5% vs 72,4%, 70,6% vs 69,6%, 70,7% vs 69,6%; $p>0,05$) ni a corto ni a largo plazo (*Figuras 4-9, 4-11 y 4-12*). Sin embargo las mujeres que recibieron un hígado de un donante mayor de 60 o 65 años tuvieron mejor supervivencia global (100% vs 76,5%, 100% vs 77,8%; $p>0,05$) y a corto-medio plazo (1 año: 100% vs 76,5%; 100% vs 77,8%, 3 años: 100% vs 69%, 100% vs 69,2%) (*Figuras 4-10, 4-11 y 4-12*).

En el análisis univariante la edad del donante no fue un factor de riesgo de mortalidad ni en los receptores masculinos (HR: 1,01; IC 95%:0,99-1,02) ni en los femeninos (HR: 0,97; IC 95%:0,92-1,03). Mientras que en los varones la edad del donante mayor de 60 años no tuvo un efecto significativo en la supervivencia (HR: 1,10; IC 95%:0,59-2,06) en las mujeres (HR: 0,03; IC 95%:0-1158,2) tendió a comportarse como un factor de riesgo negativo.

En los varones no hubo diferencias entre la edad media de los donantes y de los receptores entre los pacientes que fallecieron y los que no. Sin embargo en las mujeres la edad media de los donantes ($47,5 \pm 18,5$ años vs $39,5 \pm 17$ años; $p > 0,05$) y de los receptores ($53 \pm 10,2$ años vs $46,5 \pm 16,4$ años; $p > 0,05$) fue mayor en aquellos pacientes que no fallecieron.

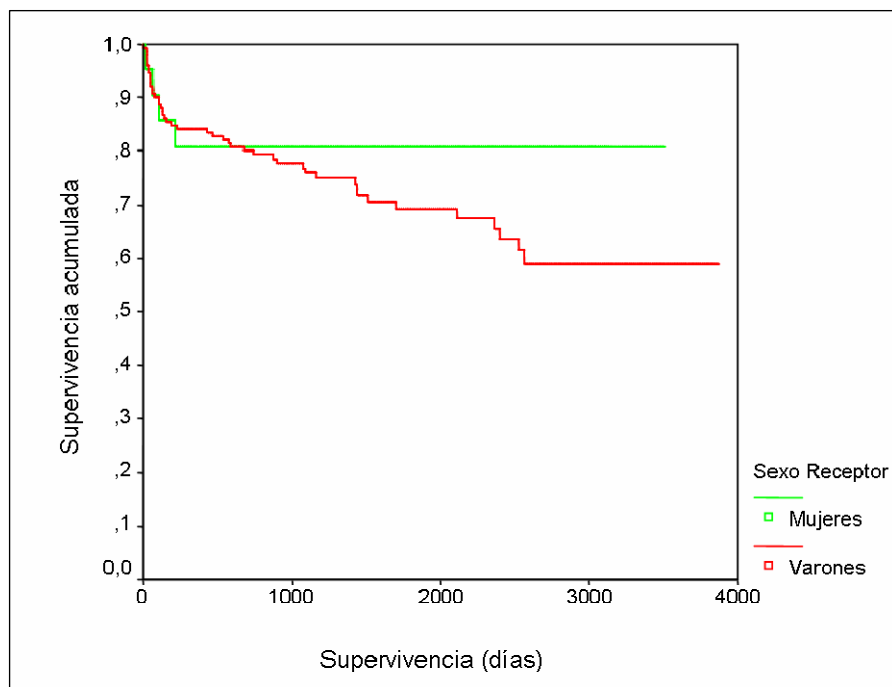


Figura 4-8: Supervivencia de los varones y mujeres trasplantados con cirrosis alcohólica.

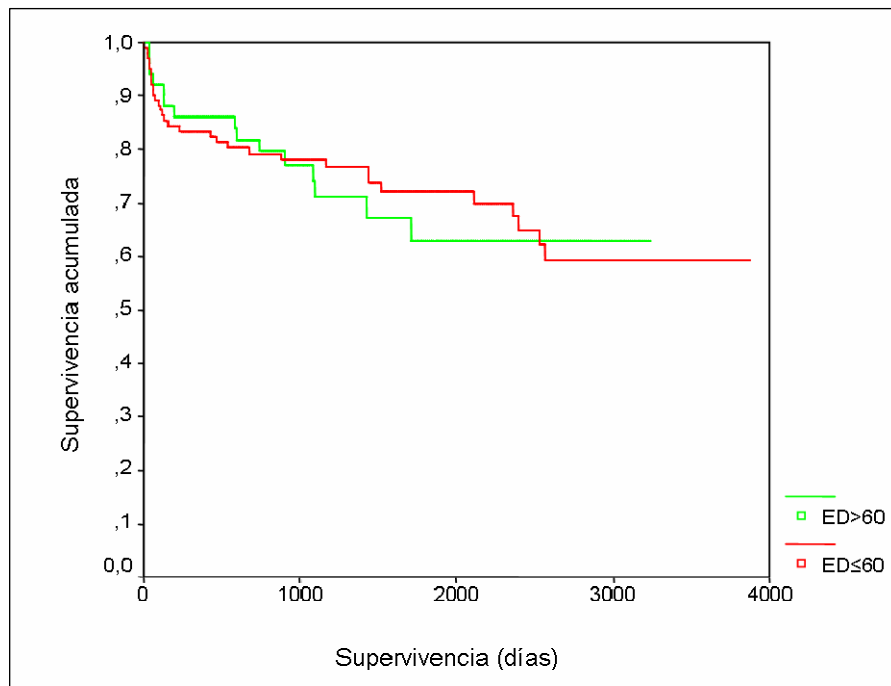


Figura 4-9: Supervivencia de los varones con cirrosis alcohólica trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

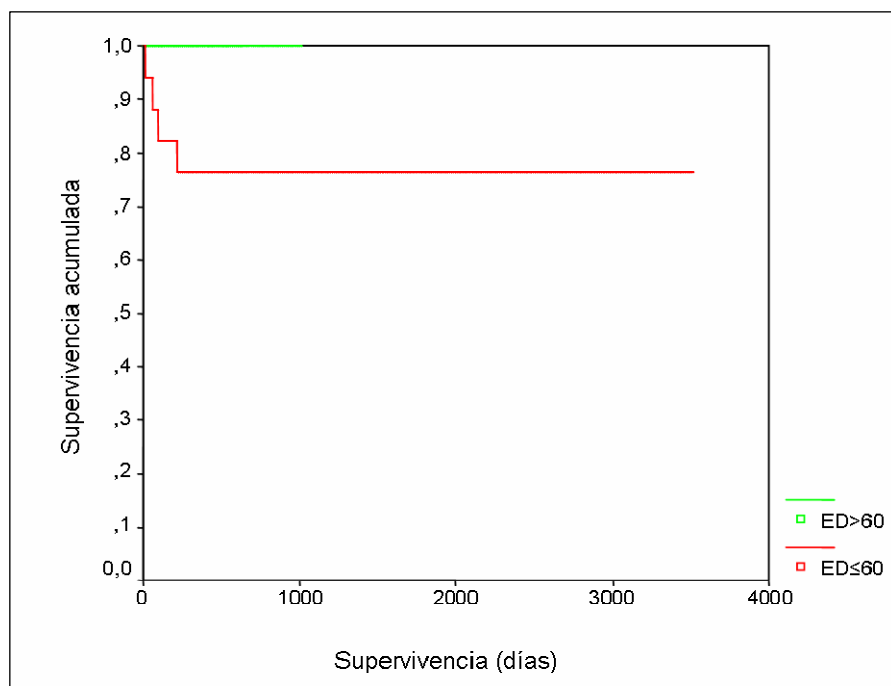


Figura 4-10: Supervivencia de las mujeres con cirrosis alcohólica trasplantadas con donantes mayores y menores de 60 años.

	Supervivencia 1 año	Supervivencia 3 años	Supervivencia 5 años	p
Receptor varón (ED ≤50 vs >50 años)	82,9% vs 85,7%	75% vs 75,8%	67,4% vs 70%	>0,05
Receptor varón (ED ≤60 vs >60 años)	83,3% vs 86,3%	75% vs 76,3%	67,7% vs 70,8%	>0,05
Receptor varón (ED ≤65 vs >65 años)	83,9% vs 85,4%	74,7% vs 77,4%	68,2% vs 70%	>0,05
Receptor mujer (ED ≤50 vs >50 años)	81,8% vs 80%	75% vs 66,7%	71,4% vs 50%	>0,05
Receptor mujer (ED ≤60 vs >60 años)	76,5% vs 100%	69,2% vs 100%	66,7% vs -	>0,05
Receptor mujer (ED ≤65 vs >65 años)	77,8% vs 100%	69,2% vs 100%	66,7% vs -	>0,05

Figura 4-11: Supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica según edad del donante (ED) y sexo del receptor.

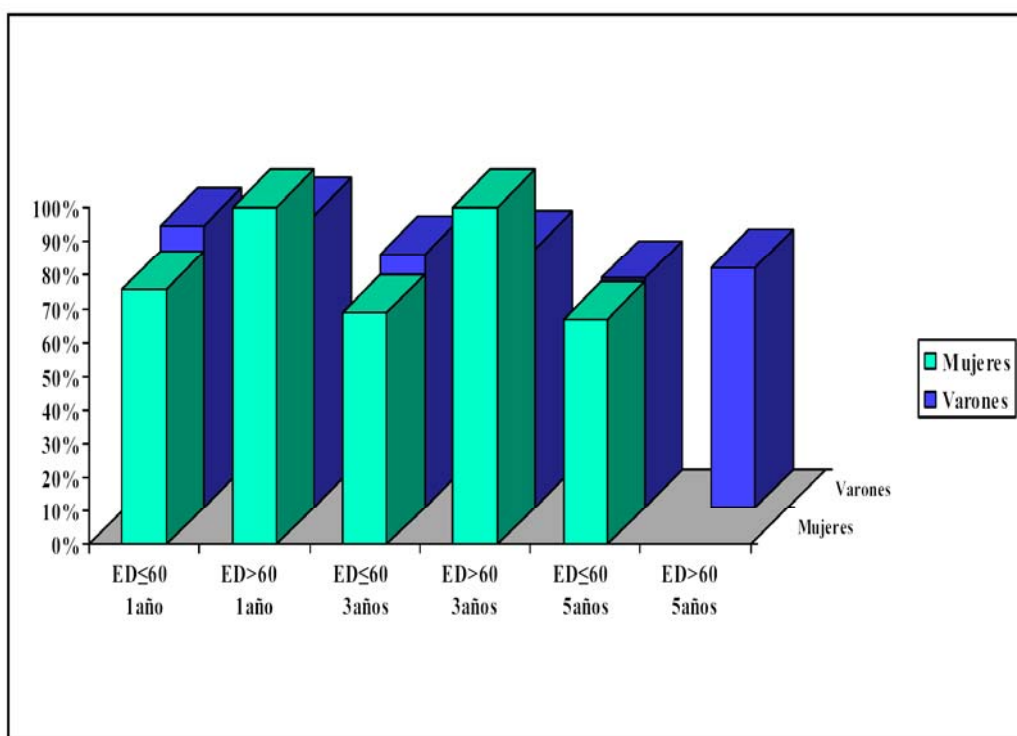


Figura 4-12: Supervivencia de los varones y mujeres con cirrosis alcohólica según la edad del donante sea mayor o menor de 60 años.

4.3. Supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C.

En 50 pacientes (12,8%) la indicación del trasplante fue una cirrosis por virus C sin hepatoma. La supervivencia global de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C sin hepatoma fue del 58%. La supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años fue del 80%, 71,4% y 48,5% respectivamente.

4.3.1. Factores de riesgo de mortalidad.

En los receptores con cirrosis por virus C en un modelo multivariante (incluyendo como covariables: la edad del receptor en años, el sexo del receptor, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, las cifras de bilirrubina basal, las cifras de urea basal, las cifras de albúmina basal, el tiempo de protrombina basal, el estadio Child, la presencia de hepatocarcinoma, el tiempo de isquemia fría, el consumo de hemoderivados durante la intervención, los valores de GOT pico, la dosis total de esteroides administrada a lo largo del trasplante, el tratamiento con tacrolimus o ciclosporina, el tiempo transcurrido desde el

trasplante, el sexo del donante, la edad del donante en años y la presencia de esteatosis en el donante), los factores que incrementaron el riesgo de mortalidad fueron: el consumo de hemáties durante la intervención (HR: 1,25; IC 95%:1,03-1,52) y la estancia del receptor en UCI previa al trasplante (HR: 876,8; IC 95%:1,66-462966).

Cuando en el análisis multivariante se incluyeron los factores de riesgo pretrasplante (la edad del receptor mayor de 60 años, el sexo del receptor, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, el tiempo de isquemia fría y la edad del donante mayor de 50 años): el sexo del receptor (HR: 3,32; IC 95%:1,28-8,6), la estancia del receptor en UCI (HR: 9,48; IC 95%:1,78-50,8) y la edad del donante mayor de 50 años (HR: 5,28; IC 95%:1,83-15,25) se comportaron como factores de riesgo de mortalidad.

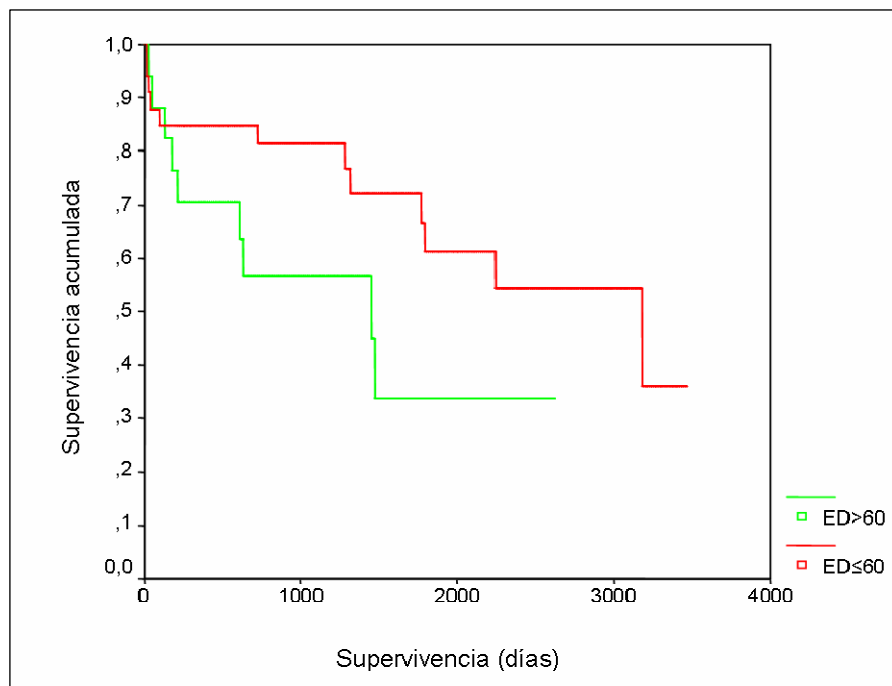


Figura 4-13: Supervivencia de los pacientes con cirrosis por virus C trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

4.3.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.

La edad del donante fue mayor de 60 años en el 34% de los casos (n: 17). La supervivencia de los pacientes con cirrosis por virus C fue menor en los pacientes trasplantados con donantes mayores de 60 años (47,1% vs 63,6%; $p > 0,05$) (Figura 4-13). Este efecto se observó tanto a corto plazo (1 año: 70,6% vs 84,8%; $p > 0,05$) como a medio-largo

plazo (3 años: 57,1% vs 78,6% y 5 años: 30% vs 56,5%; $p>0,05$). La supervivencia también fue menor en los receptores mayores de 60 años (45,5% vs 61,5%; $p>0,05$). Estas diferencias sólo fueron significativas en el primer año (1 año: 54,5% vs 87,2%; $p<0,05$). La edad media de los donantes ($54,8\pm 17,05$ años vs $42,06\pm 19,5$ años; $p<0,05$) y la edad media de los receptores ($53,4\pm 7,8$ años vs $49,5\pm 9,8$ años; $p>0,05$) fue mayor en los pacientes que fallecieron.

La edad del donante se comportó como factor de riesgo de mortalidad tanto en análisis univariante como en un modelo multivariante (incluyendo como covariables el sexo del receptor y la edad del receptor en años) (HR: 1,04, IC 95%: 1,01-1,07; $p<0,05$). Sin embargo la edad del receptor no fue un factor de riesgo de mortalidad ni el análisis univariante ni en el multivariante. El efecto negativo de la edad del donante en la supervivencia de los pacientes con cirrosis por virus C se observó a partir de los 50 años (HR: 3,77; $p<0,05$). La supervivencia de los receptores trasplantados con donantes mayores de 60 años fue menor tanto en los pacientes menores de 60 años (53,8% vs 65,4%; $p>0,05$) como en los mayores de 60 años (33,3% vs 60%; $p>0,05$). La asociación de donante y receptor mayor de 60 años aumentó el riesgo de mortalidad (HR: 3,04; IC 95%: 0,87-10,6; $p>0,05$).

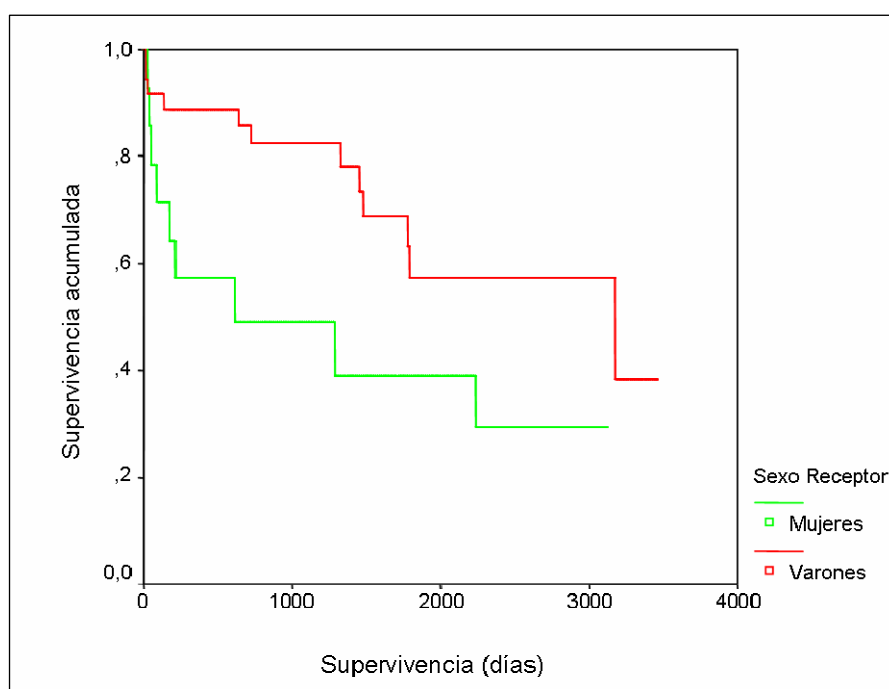


Figura 4-14: Supervivencia de los varones y mujeres trasplantados con cirrosis por virus C.

4.3.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.

La supervivencia fue peor en las mujeres que en los varones trasplantados por cirrosis por virus C (35,7% vs 66,7%; $p<0,05$) (*Figura 4-14*). Estas diferencias fueron significativas en los 3 primeros años (1 año: 57,1% vs 88,9%, 3 años: 45,5% vs 80,6%; $p<0,05$). Tanto en el análisis univariante (HR: 2,57; IC 95%:1,06-6,25; $p<0,05$) como en un modelo multivariante (que incluía como covariable la edad del donante en años) el sexo femenino del receptor se comportó como un factor de riesgo de mayor mortalidad (HR: 2,42; $p: 0,05$).

4.3.4. Interacción entre la edad del donante y sexo del receptor.

La edad del donante superior a 50 años, 60 años y 65 años se asoció a peor supervivencia global tanto en los varones (56,3% vs 75%, 63,6% vs 68%, 50% vs 71,4%; $p>0,05$) como en las mujeres (12,5% vs 66,7%; $p<0,05$, 16,7% vs 50%; $p>0,05$, 16,7% vs 50%; $p>0,05$), aunque en los receptores femeninos las diferencias fueron más importantes (*Figuras 4-15 y 4-16*). Los varones tuvieron peor supervivencia sólo a largo plazo (5 años: 40% vs 66,7%, 50% vs 56,3%, 25% vs 61%). Sin embargo en las mujeres trasplantadas con donantes mayores de 50 años, 60 años y 65 años la supervivencia fue menor tanto a corto plazo como a medio-largo plazo (*Figuras 4-17 y 4-18*).

La edad media de los donantes fue mayor en los pacientes que fallecieron, esta diferencia fue mayor en los receptores femeninos ($62\pm12,3$ años vs $42\pm19,2$ años; $p>0,05$) que en los masculinos ($49,5\pm18,6$ años vs $42,1\pm20$ años; $p>0,05$). No hubo diferencias en la edad media de los receptores ni en los varones ni en las mujeres.

En el análisis univariante la edad del donante no fue un factor de riesgo de mortalidad significativo en los varones (HR: 1,03; IC 95%: 0,99-1,06; $p>0,05$). Sin embargo en las mujeres la edad del donante se comportó como un factor de riesgo de mayor mortalidad (HR: 1,07; IC 95%:1-1,14; $p<0,05$).

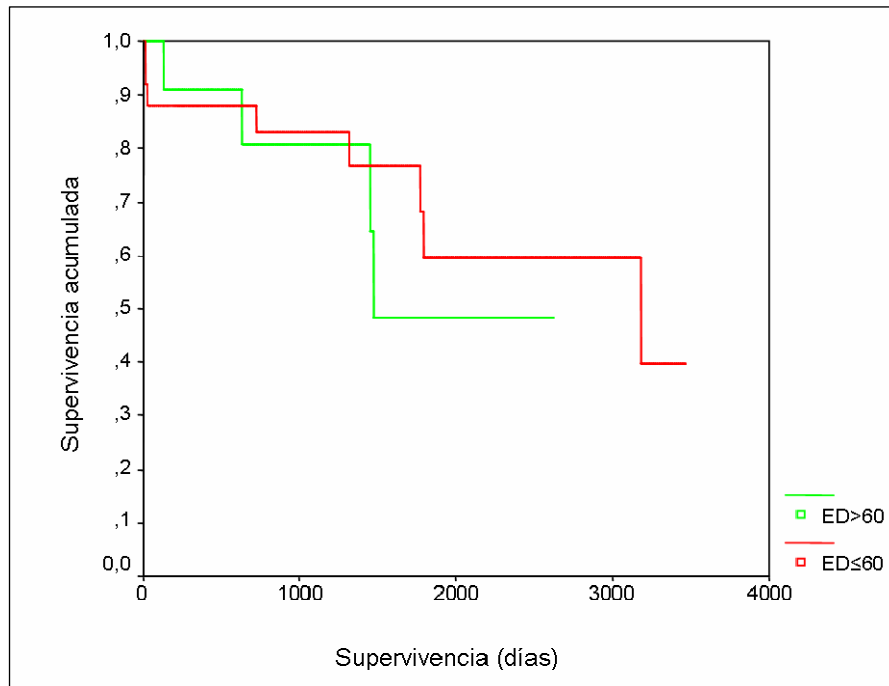


Figura 4-15: Supervivencia de los varones trasplantados con cirrosis por virus C con donantes mayores y menores de 60 años.

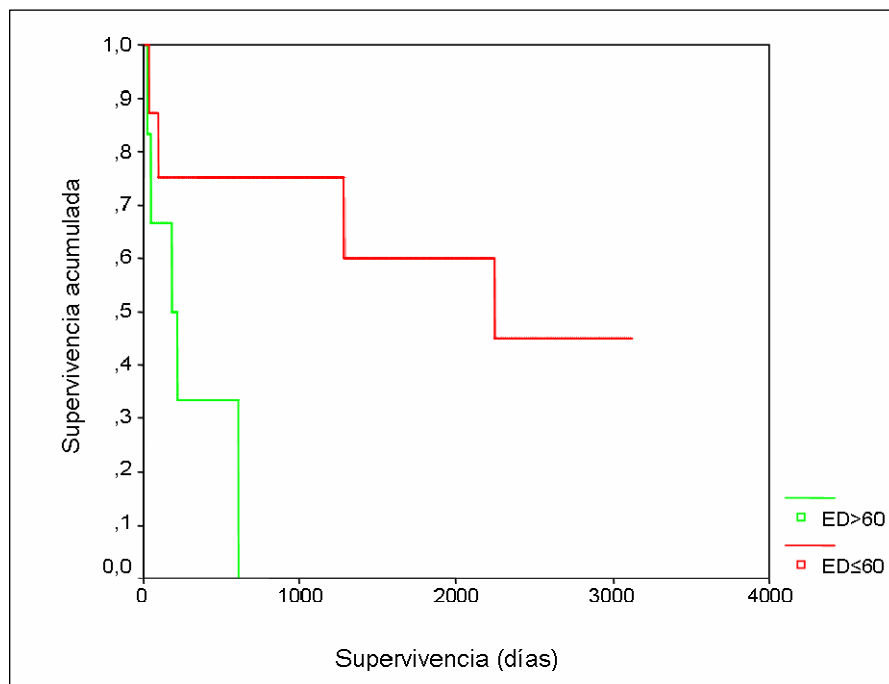


Figura 4-16: Supervivencia de las mujeres trasplantadas con cirrosis por virus C con donantes mayores y menores de 60 años.

	Supervivencia 1 año	Supervivencia 3 años	Supervivencia 5 años	p
Receptor varón (ED ≤50 vs >50 años)	90% vs 87,5%	87,5% vs 73,3%	66,7% vs 40%	>0,05
Receptor varón (ED ≤60 vs >60 años)	88% vs 90,9%	81% vs 80%	56,3% vs 50%	>0,05
Receptor varón (ED ≤65 vs >65 años)	89,3% vs 87,5%	83,3% vs 71,4%	61,1% vs 25%	>0,05
Receptor mujer (ED ≤50 vs >50 años)	83,3% vs 37,5%	80% vs 16,7%*	80% vs 0%*	*p<0,05, resto >0,05
Receptor mujer (ED ≤60 vs >60 años)	75% vs 33%	71,4% vs 0%*	57,1% vs 0%	*p<0,05, resto >0,05
Receptor mujer (ED ≤65 vs >65 años)	75% vs 33%	71,4% vs 0%*	57,1% vs 0%	*p<0,05, resto >0,05

Figura 4-17: Supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C según la edad del donante (ED) y el sexo del receptor.

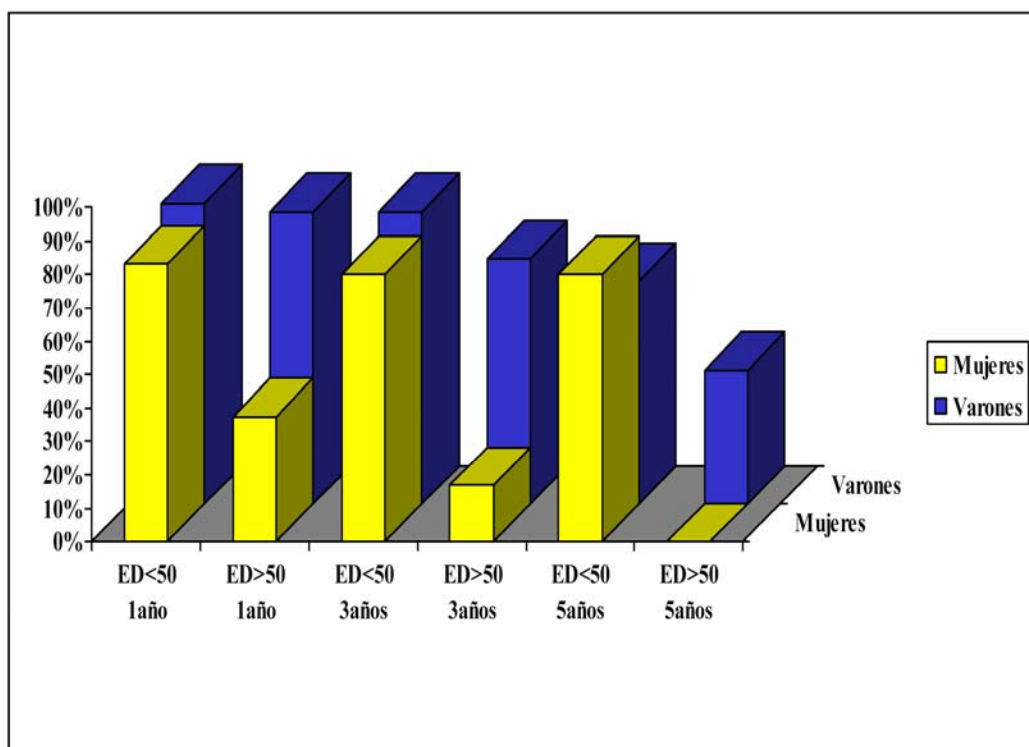


Figura 4-18: Supervivencia de los varones y mujeres con cirrosis por virus C según la edad del donante sea mayor o menor de 50 años.

4.4. Supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma.

Durante el período del estudio se trasplantaron 78 pacientes con hepatocarcinoma. En 31 casos (39,7%) el hepatocarcinoma asentaba sobre una cirrosis por virus C. La supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma fue del 84,6%, 71,9% y 51,6% respectivamente. La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis por virus C fue menor que la de aquellos con hepatocarcinoma sin cirrosis por virus C (48% vs 77,3%). En el análisis multivariante incluyendo como covariables la edad del donante mayor de 60 años y el sexo femenino del receptor, la cirrosis por virus C se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (HR: 2,3; IC 95%:1,07-5,01). La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma fue independiente del estadio Child: A: 81,8%, B: 89,5%, C: 90,9%.

4.4.1. Factores de riesgo de mortalidad.

En los pacientes con hepatocarcinoma en un modelo multivariante (incluyendo como covariables: la edad del receptor en años, el sexo del receptor, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, las cifras de bilirrubina basal, las cifras de urea basal, las cifras de albúmina basal, el tiempo de protrombina basal, el estadio Child, el tiempo de isquemia fría, el consumo de hemoderivados durante la intervención, los valores de GOT pico, la dosis total de esteroides administrada a lo largo del trasplante, el tratamiento con tacrolimus o ciclosporina, el sexo del donante, la edad del donante en años y la presencia de esteatosis en el donante) no se identificó ningún factor que aumentase el riesgo de mortalidad.

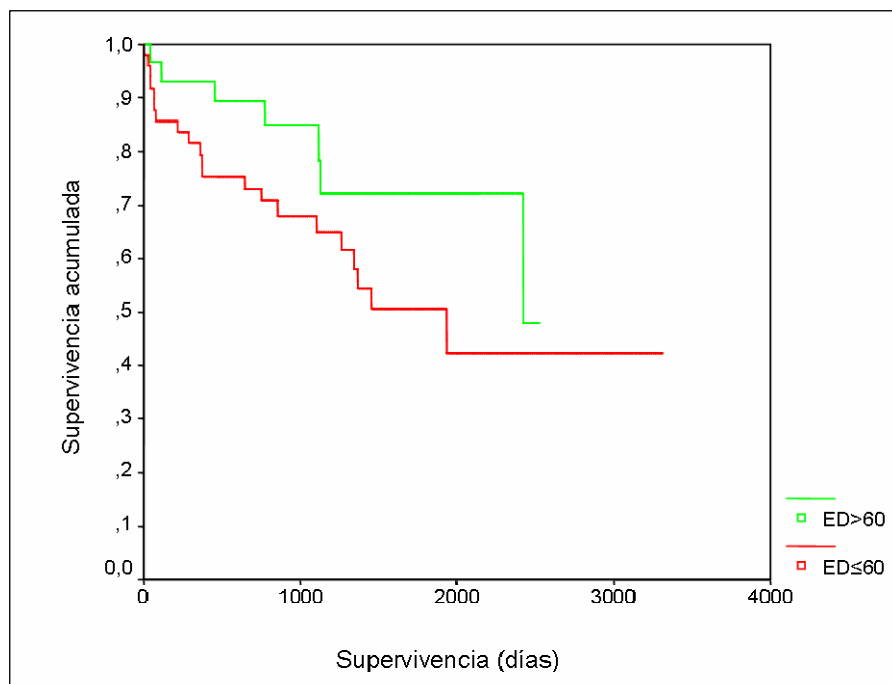


Figura 4-19: Supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

En un modelo multivariante incluyendo como covariables los factores conocidos antes del trasplante (el sexo del receptor, la edad del receptor mayor de 60 años, la estancia del receptor en planta o en UCI previa al trasplante, el tiempo de isquemia fría, las cifras basales de bilirrubina, de sodio y de urea, la edad del donante en años, la edad del donante mayor de 60 años, la presencia de esteatosis en el donante, la concordancia sexo donante-receptor y la concordancia edad donante-receptor), ninguno de estos factores se comportó como un factor de riesgo de mortalidad.

4.4.2. Influencia de la edad del donante y del receptor en la supervivencia.

En 29 casos (37%) la edad del donante fue superior a 60 años. La supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años fue mayor en los pacientes trasplantados con donantes de más de 60 años (93,1% vs 79,6%, 85,7% vs 63,9%, 66,7% vs 42,1%; $p>0,05$) (Figura 4-19) y menor en los receptores mayores de 60 años (83,3% vs 85,7%, 67,9% vs 75,9%, 46,7% vs 56,3%; $p>0,05$), si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Los pacientes trasplantados con donantes mayores de 60 años tuvieron mejor supervivencia con independencia del estadio Child (A: 95% vs 70,8%, C: 100% vs 87,5%). En un análisis multivariante (incluyendo como cofactores la edad y el sexo del receptor) ni la edad del donante (HR: 0,99, IC 95%:0,97-1,01; $p>0,05$) ni la edad del donante mayor de 60 años (HR: 0,51, IC 95%:0,21-1,24; $p>0,05$) ni la edad del receptor (HR: 0,99, IC 95%: 0,94-1,05; $p>0,05$) se comportaron como factores de riesgo de mortalidad.

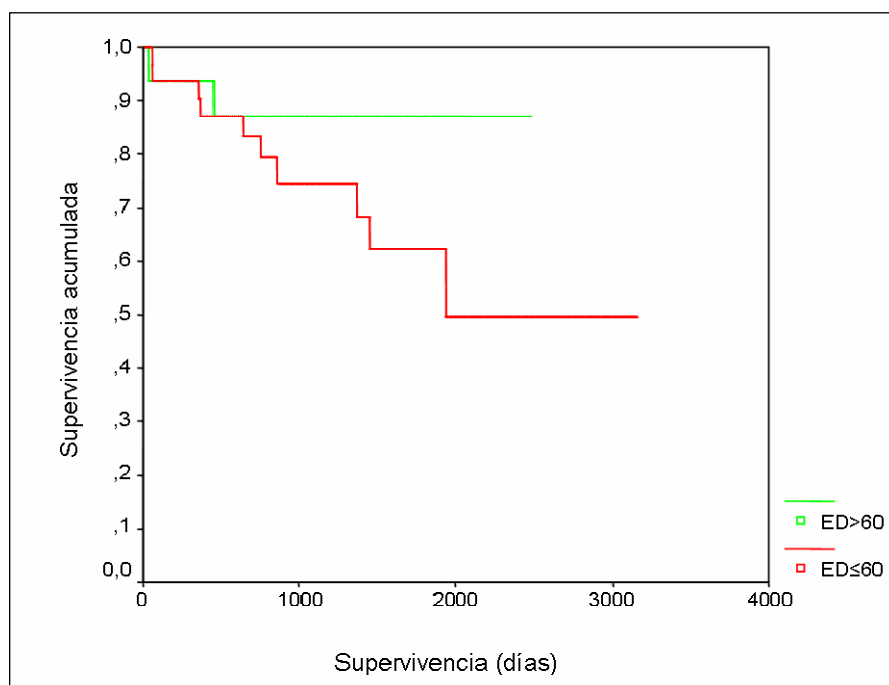


Figura 4-20: Supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis por virus C trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

La supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años de los pacientes con hepatocarcinoma trasplantados con un donante mayor de 60 años fue mejor tanto en los receptores menores de

60 años (92,3% vs 82,8%, 88,9% vs 70%, 75% vs 50%; $p>0,05$) como en los receptores mayores de 60 años (93,7% vs 75%, 83,3% vs 56,2%, 62,5% vs 28,6%; $p>0,05$).

En los pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis por virus C (n: 47) la supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años también fue mayor en los receptores de un donante de más de 60 años (93,8% vs 90,3%, 90% vs 70%, 83,3% vs 60%; $p>0,05$) (Figura 4-20). La supervivencia tendió a ser peor en los receptores mayores de 60 años sólo a medio-largo plazo (3 años: 69,2% vs 82,4% y 5 años: 62,5% vs 75%; $p>0,05$). La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis por virus C trasplantados con un donante mayor de 60 años fue mejor tanto en los receptores menores de 60 años (87,5% vs 71,4%; $p>0,05$) como en los mayores de 60 años (100% vs 62,5%; $p>0,05$).

En los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis por virus C (n: 31) la supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años fue mayor también en los trasplantados con un donante de más de 60 años (92,3% vs 61,1%, 81,8% vs 56,3%, 50% vs 22%; $p>0,05$) (Figura 4-21). Los receptores mayores de 60 años tuvieron peor supervivencia sólo a largo plazo (5 años: 14,3% vs 50%; $p>0,05$). En los pacientes con hepatocarcinoma sobre una cirrosis por virus C la edad del donante mayor de 60 años también se asoció a mejor supervivencia tanto en los receptores menores de 60 años (60% vs 33%; $p>0,05$) como en los mayores de 60 años (60% vs 44,4%; $p>0,05$).

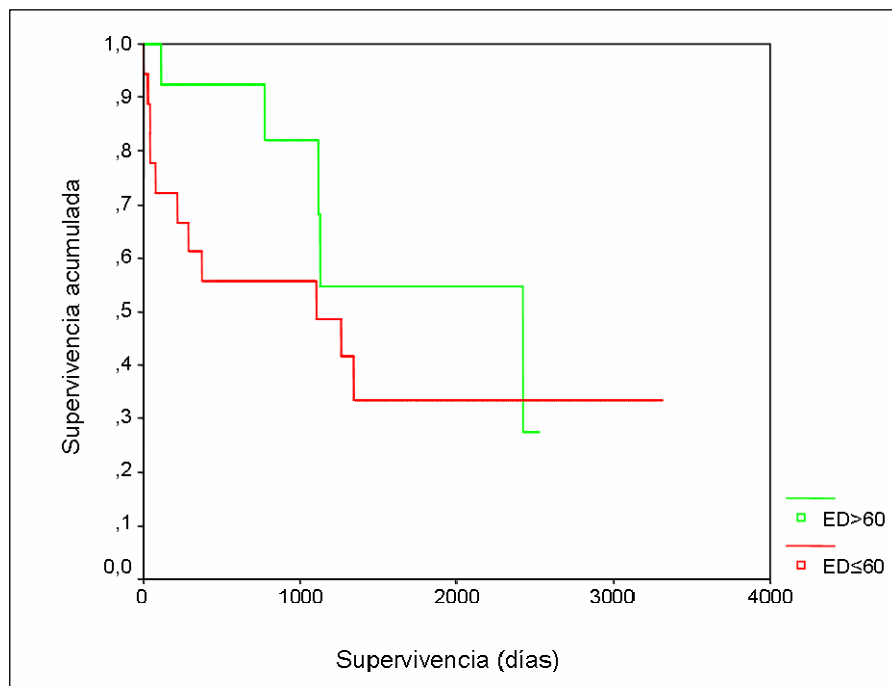


Figura 4-21: Supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis por virus C trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

4.4.3. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia.

El 82% (n: 64) de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma fueron varones. La supervivencia a corto plazo (1 año: 89,1% vs 64,3%; $p<0,05$) y a medio-largo plazo (3 años: 72,9% vs 66,7%; $p>0,05$, 5 años: 61,5% vs 0%; $p<0,05$) fue menor en las mujeres. En el análisis multivariante (incluyendo como cofactores la edad del donante y la edad del receptor en años) el sexo femenino del receptor se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (HR: 3,05, IC 95%:1,35-6,89; $p<0,05$).

En los receptores con hepatocarcinoma sin cirrosis por virus C la supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años también fue menor en las mujeres que en los varones (66,7% vs 95,1%; $p<0,05$, 66,7% vs 77,8%; $p>0,05$, 0% vs 78,6%; $p<0,05$) (*Figura 4-22*). En el análisis multivariante (incluyendo como cofactor la edad del donante y la edad del receptor en años) el sexo femenino del receptor también se comportó como un factor de riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes (HR: 6,5; IC 95%:1,55-26,9).

La supervivencia a 1 y a 5 años también fue menor en las mujeres que en los varones con hepatocarcinoma y cirrosis por virus C (62,5% vs 78,3%; $p>0,05$, 0% vs 41,7%; $p>0,05$) (*Figura 4-23*). En los casos de hepatocarcinoma y cirrosis por virus C el sexo femenino del receptor incrementó el riesgo mortalidad, pero sin alcanzar significación estadística (HR: 1,98; IC 95%:0,57-6,8).

4.4.4. Interacción entre la edad del donante y sexo del receptor.

La supervivencia global de los pacientes con hepatocarcinoma trasplantados con donantes mayores de 50 años, de 60 años y de 65 años fue mejor tanto en los varones (72,2% vs 67,9%, 79,2% vs 65%, 85% vs 63,6%; $p>0,05$) como en las mujeres (44,4% vs 20%, 60% vs 22,2%, 75% vs 20,0%; $p>0,05$). En los varones las diferencias se mantuvieron tanto a corto como a largo plazo. Sin embargo en las mujeres sólo la supervivencia a corto plazo fue ligeramente mayor en las receptoras de donantes de más edad (*Figura 4-24*).

La edad media de los donantes fue mayor en los pacientes que no fallecieron tanto en los varones (53,2±19,8 años vs 49,2±17,7 años; $p>0,05$) como en las mujeres (59,6±18,8 años vs 52,2±12,7 años; $p>0,05$). La edad media de los receptores fue mayor en los pacientes que no fallecieron en el caso de las mujeres (61,2±6,6 años vs 56,4±8,1 años; $p>0,05$) mientras que en los varones no hubo diferencias.

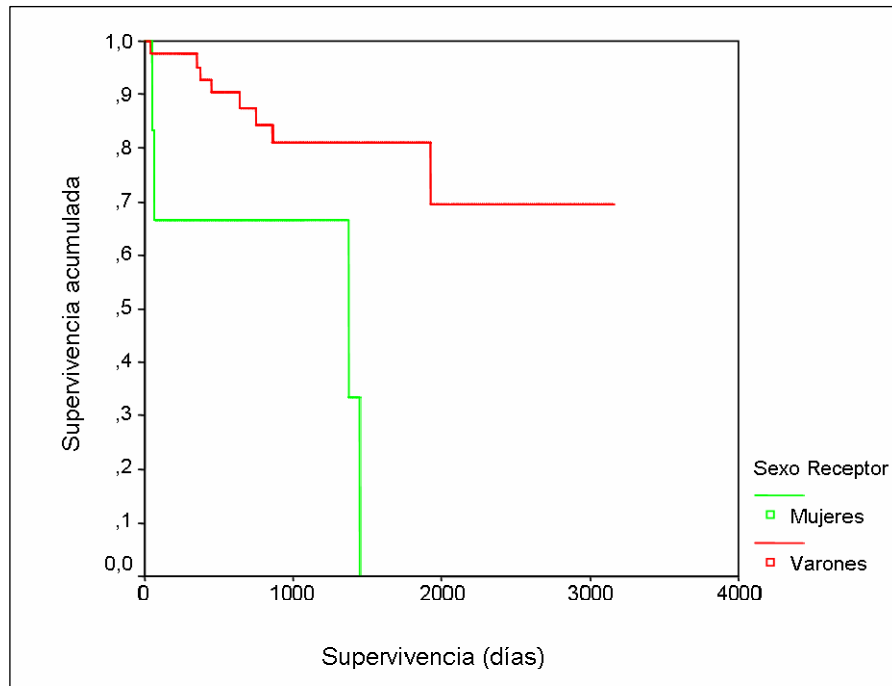


Figura 4-22: Supervivencia de los varones y mujeres trasplantados por hepatocarcinoma sin cirrosis por virus C.

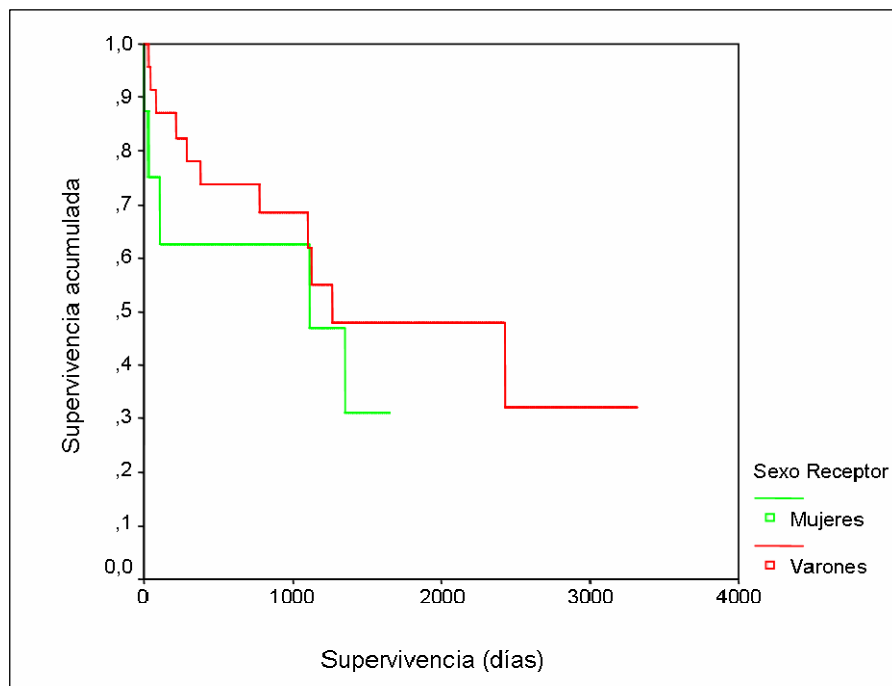


Figura 4-23: Supervivencia de los varones y mujeres trasplantados por hepatocarcinoma y cirrosis por virus C.

	Supervivencia 1 año	Supervivencia 3 años	Supervivencia 5 años	p
Receptor varón (ED ≤50 vs >50 años)	85,7% vs 91,7%	66,7% vs 79,2%	53,8% vs 69,2%	>0,05
Receptor varón (ED ≤60 vs >60 años)	85% vs 95,8%	63,3% vs 88,9%	53,3% vs 72,7%	>0,05
Receptor varón (ED ≤65 vs >65 años)	86,4% vs 95%	64,7% vs 92,9%	55,6% vs 75%	>0,05
Receptor mujer (ED ≤50 vs >50 años)	60% vs 66,7%	75% vs 60%	0% vs 0%	>0,05
Receptor mujer (ED ≤60 vs >60 años)	55,6% vs 80%	66,7% vs 66,7%	0% vs 0%	>0,05
Receptor mujer (ED ≤65 vs >65 años)	60% vs 75%	71,4% vs 50%	0% vs 0%	>0,05

Figura 4-24: Supervivencia de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma según la edad del donante (ED) y el sexo del receptor.

4.5. Complicaciones postrasplante.

4.5.1. No función primaria.

Hubo 9 casos de no función primaria (2,3%) sin diferencias significativas entre los receptores de donantes jóvenes y de edad avanzada (*Figura 4-25*). Se realizó retrasplante en todos los casos excepto en un caso que no fue posible por el deterioro clínico del receptor.

La elevación enzimática máxima en el período postrasplante inmediato (pico de GOT) fue mayor en los pacientes trasplantados con donantes menores de 60 años ($962,5 \pm 1586,2$ UI/L vs $644,1 \pm 690,1$ UI/L; $p < 0,05$) y con donantes de sexo masculino ($954,8 \pm 1530,7$ UI/L vs $671,2 \pm 935,6$ UI/L; $p < 0,05$). No hubo correlación entre el pico de GOT y el tiempo de isquemia fría (coeficiente: 0,007; $p > 0,05$) o la edad del donante (coeficiente: -0,049; $p > 0,05$).

	Edad del donante ≤ 60 años	Edad del donante > 60 años	p
Nº de casos	260	128	
No función primaria	2,31%	2,34%	$> 0,05$
Rechazo celular agudo	33,5%	22,6%	$< 0,05$
Complicaciones biliares	13,5%	14,1%	$> 0,05$
Complicaciones vasculares	7,3%	6,3%	$> 0,05$
Complicaciones infecciosas:			
-en la unidad de cuidados intensivos.	13,5%	10%	$> 0,05$
-en planta.	18%	14,8%	$> 0,05$

Figura 4-25: Complicaciones postrasplante en los pacientes trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

4.5.2. Rechazo celular agudo.

El 29,9% de los pacientes (n: 116) presentaron algún episodio de rechazo celular agudo a lo largo de su evolución. En 64 casos se realizó un diagnóstico histológico (rechazo celular agudo grado I: 2,8%, grado II: 12,6%, grado III: 1,3%). El tratamiento de los episodios de rechazo se realizó con diferentes estrategias: bolos de esteroides, cambio de ciclosporina a tacrolimus, aumento de la dosis de tacrolimus, tratamiento con OKT3 o con gammaglobulina antilinfocítica. La incidencia de episodios de rechazo fue mayor en los pacientes trasplantados con donantes menores de 60 años (33,5% vs 22,6%; $p<0,05$).

4.5.3. Complicaciones biliares.

A lo largo del estudio 53 pacientes (13,6%) tuvieron algún tipo de complicación biliar. No hubo diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones biliares entre los pacientes trasplantados con donantes mayores o menores de 60 años (*Figura 4-25*). Las complicaciones más frecuentes en los pacientes trasplantados con donantes mayores de 60 años fueron: estenosis biliar (4,7%), colangitis (4,7%), biloma (3,9%) y fuga biliar (3,1%). En los receptores de donantes menores de 60 años las complicaciones más frecuentes fueron: fuga biliar (7,3%), estenosis (3,5%), colangitis (1,9%) y biloma (1,9%).

4.5.4. Complicaciones vasculares.

A lo largo del estudio 27 pacientes (6,9%) desarrollaron algún tipo de complicación vascular. La incidencia de complicaciones vasculares fue similar en los pacientes trasplantados con donantes mayores o menores de 60 años (*Figura 4-25*). Las complicaciones vasculares más frecuentes en el grupo de donantes menores de 60 años fueron: la trombosis de la arteria hepática (2,7%), la trombosis de las venas suprahepáticas (1,9%), la trombosis portal (1,5%), la estenosis de la arteria hepática (0,4%), el aneurisma de la arteria hepática (0,4%) y el aneurisma de la vena esplénica (0,4%). En los receptores de donantes mayores de 60 años las complicaciones más frecuentes fueron: la trombosis de la arteria hepática (4,7%), la trombosis portal (0,8%) y la estenosis de la arteria hepática (0,8%).

4.5.5. Complicaciones infecciosas.

En el período transcurrido desde el trasplante hepático hasta el alta hospitalaria la incidencia de complicaciones infecciosas fue del 29,4%: 48 pacientes (12,4%) tuvieron alguna complicación infecciosa durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos y 66 pacientes (17%) durante la estancia en la planta de hospitalización. La edad del donante mayor de 60 años no se relacionó con mayor riesgo de complicaciones infecciosas (*Figura 4-25*).

Las infecciones más frecuentes fueron las bacterianas: neumonía (44 casos), infección urinaria (15 casos), infección del catéter (12 casos), colitis pseudomembranosa (9 casos), peritonitis bacteriana secundaria (8 casos), colangitis (4 casos), infección de la herida quirúrgica (4 casos), sepsis sin foco (3 casos) y endocarditis (1 caso). Las infecciones víricas más frecuentes fueron: infección por CMV (23 casos), herpes zóster (3 casos), infección por VEB (2 casos) y gingivostomatitis herpética (1 caso). Hubo 7 casos de infecciones fúngicas: aspergillosis (5 casos), candidemia (1 caso) e infección urinaria por candida (1 caso).

5. DISCUSIÓN.

5.1. *Validez y limitaciones del estudio.*

5.1.1. Limitaciones éticas.

Se trata de un estudio observacional que en principio no plantea grandes limitaciones éticas. En cualquier caso el estudio se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki, así como del Consejo de Organizaciones Internacionales para las Ciencias Médicas. Sólo los investigadores que participaron directamente en el estudio tuvieron acceso a la base de datos.

5.1.2. Limitaciones de la validez interna.

Todo trabajo de investigación, y especialmente los estudios observacionales, están expuestos a problemas metodológicos que si ocurren en forma de errores sistemáticos se traducen en sesgos que afectan a la validez interna de las conclusiones. Analizándolos de forma común, y siguiendo la clasificación sistemática de posibles sesgos según Steineck y Ahlbom, (Steineck y Ahlbom, 1992), se pueden destacar:

Sesgos de confusión. Una variable de confusión entre una exposición y un efecto es aquella que (a) se asocia con la exposición, (b) se asocia con el efecto y (c) no es una variable intermedia entre exposición y efecto (Szklo y Nieto, 2000). La *confusión* es un fenómeno habitual en estudios observacionales, y se convierte en un sesgo cuando no se controla en el análisis, especialmente en estudios que investiguen causalidad. La confusión se puede controlar en el análisis, siempre que se conozcan todos los potenciales factores confundidores y que se hayan recogido los datos pertinentes. La forma habitual de controlar (ajustar) por estas variables confundidoras durante el análisis es o bien con análisis estratificado, o bien mediante análisis multivariante (regresión lineal o regresión logística, según las características de la variable dependiente).

La Unidad de Trasplantes del Hospital Clínico de Santiago comenzó a funcionar en 1994. Al igual que en el resto centros la utilización de donantes de edad avanzada fue aumentado progresivamente por lo que los receptores de estos donantes llevan menos tiempo trasplantados. No hubo diferencias en el tipo de tratamiento inmunosupresor ni en la técnica quirúrgica empleados entre los receptores de donantes jóvenes y de edad avanzada. Sin embargo con el paso del tiempo el equipo quirúrgico y médico adquirió más experiencia tanto en la técnica quirúrgica como en el manejo posterior de los pacientes trasplantados. Esto podría suponer un sesgo a favor de los pacientes trasplantados con donantes de edad avanzada.

Al igual que los donantes, con el transcurso del tiempo se han ido aceptando como receptores de trasplante hepático a pacientes de edad avanzada. Los receptores de más edad se

trasplantaron con más frecuencia con donantes de edad avanzada, fundamentalmente en la cirrosis alcohólica y en la cirrosis por virus C. Mientras que en los receptores con cirrosis alcohólica esta combinación no se asoció a peor supervivencia, en la cirrosis por virus C sí aumentó el riesgo de mortalidad. Sin embargo en los pacientes con cirrosis por virus C, en el análisis multivariante la edad del donante se comportó como un factor de riesgo de mortalidad mientras que la edad del receptor no.

La adjudicación de órganos se realizó según el orden en lista de espera y la compatibilidad de grupo sanguíneo y peso entre donante y receptor. La única diferencia en cuanto a las etiologías fue que la mayoría de los pacientes con fallo hepático fulminante se trasplantó con donantes jóvenes. No hubo diferencias significativas en las demás indicaciones de trasplante ni en otras características de los receptores (estadio funcional, tiempo en lista de espera, hospitalización previa al trasplante) ni de la intervención (duración, consumo de hemoderivados, tiempo de isquemia fría) entre los receptores de donantes jóvenes y de edad avanzada.

No dispusimos de información sobre otros parámetros que definen a los donantes marginales como la hipernatremia, días de estancia en UCI, infecciones o el uso de aminas a dosis altas. Además la esteatosis sólo se valoró mediante biopsia hepática en el momento cero en el 24% de los casos. La suma de estos factores de riesgo debe evitarse sobretodo en los donantes marginales para disminuir el riesgo del fallo del injerto. La importancia de disponer de información sobre otros factores de riesgo hubiese sido mayor si la supervivencia de los pacientes trasplantados con donantes de edad avanzada fuese menor, porque podría ser debido a la edad del donante o a la influencia de otros factores. En cambio en nuestra serie, a pesar de no saber si en los donantes de edad avanzada había más factores de riesgo, la supervivencia de los receptores de estos donantes fue equiparable a la de los donantes jóvenes.

Sesgos de selección. El sesgo de selección se produce si la población de estudio no representa a la de referencia (*Steineck y Ahlbom, 1992*). En este estudio se incluyeron todos los pacientes trasplantados en el Hospital Clínico de Santiago entre Junio de 1994 y Diciembre de 2003. Todos los pacientes fueron incluidos en la lista de espera de trasplante hepático según las indicaciones aceptadas por la ONT por lo que la probabilidad de sesgos de selección es muy baja.

Sesgos de clasificación (calidad de los datos). El sesgo de clasificación se produce cuando existe un error sistemático en la medición de la exposición o del efecto (*Szklo y Nieto, 2000*). En este punto es importante destacar que el límite empleado para definir a los donantes de edad avanzada fue un límite arbitrario, aunque ya había sido utilizado por otros autores (*Rodríguez González et al, 2002. Filliponi et al, 2002. Neipp et al, 2004*). En el análisis estadístico también se utilizó la edad del donante en años como valor absoluto. La información de los receptores fue recogida de las historias clínicas y la información de los donantes de la base de datos de la ONT. Todos estos datos fueron introducidos en la base de datos por el investigador principal.

Sesgos de especificación. El llamado sesgo de especificación se produce cuando se emplean técnicas estadísticas inadecuadas en el análisis de los datos (Llorca y Delgado, 2003). Algunas de las variables incluidas en el estudio no siguen una distribución normal. Por ello, se utilizó estadística no paramétrica en la mayoría de los análisis. En los análisis de regresión (logística y lineal), utilizados ampliamente para el control de la confusión, se comprobó que se cumpliesen adecuadamente los requerimientos de los modelos. Dado que estos modelos tuvieron una intención más explicativa que predictiva, se forzó a las variables a entrar en la ecuación. Finalmente, para valorar la interacción se hizo necesario el análisis de subgrupos con el consiguiente riesgo de significación de masas. En este aspecto, sin embargo, es importante destacar que este análisis de interacción no se realizó de forma exploratoria sino que partió de una hipótesis *a priori*.

5.1.3. Limitaciones de la validez externa.

La validez externa de un estudio se refiere a la posible *generalizabilidad* de los resultados a otras poblaciones. Las características de los receptores sometidos a trasplante hepático en nuestra unidad son similares a las de los receptores de otros hospitales españoles. Sin embargo el manejo que reciben los pacientes es distinto de unos a otros centros por lo que estos resultados deberían de ser confirmados con otros trabajos.

5.2. Conclusiones comentadas.

5.2.1. La supervivencia de los pacientes que recibieron un donante mayor de 60 años es similar a la de aquellos que se trasplantaron con un donante más joven.

En nuestra serie la supervivencia a corto y a largo plazo de los pacientes que se trasplantaron con donantes mayores de 60 años fue similar a la de aquellos que se trasplantaron con un donante más joven. Resultados similares fueron descritos en otros estudios con donantes mayores de 50 años (Wall *et al*, 1990. Yersiz *et al*, 1995. Gómez *et al*, 1993), de 60 años (Rodríguez González *et al*, 2002. Neipp *et al*, 2004. Regueira *et al*, 2002) y de 70 años (Grazi *et al*, 2001).

En contra de estos datos otros autores han relacionado el aumento de la edad del donante con un mayor riesgo de mortalidad (Hoofnagle *et al*, 1996. Verran *et al*, 2001. Moore *et al*, 2005. Marino *et al*, 1995. Busquets *et al*, 2001). En algunos casos los resultados podrían estar artefactados porque los receptores de los donantes de edad avanzada estaban en peor estadio funcional (Verran *et al*, 2001) y/o habían sido trasplantados por indicaciones con peor pronóstico como la cirrosis por virus C y el fallo hepático fulminante (Verran *et al*, 2001. Busquets *et al*, 2001).

Sin embargo otros investigadores concluyeron que la edad del donante superior a 45 años (Marino *et al*, 1995), 50 años (Hoofnagle *et al*, 1996) o 60 años (Moore *et al*, 2005) empeoraba la supervivencia postrasplante. Hoofnagle y cols encontraron una estrecha relación entre la valoración de la calidad del injerto realizada por el cirujano y la supervivencia del injerto en el grupo de donantes mayores de 50 años. Si la calidad era pobre o regular el riesgo de fallo del injerto se multiplicaba por 5. En cambio si la valoración era buena la supervivencia a los 3 meses era similar a la del grupo de donantes jóvenes. Esta relación no se reproducía en el caso de los donantes jóvenes (Hoofnagle *et al*, 1996). Marino y cols relacionaron también la edad del donante por encima de 45 años con un mayor riesgo de fallo del injerto y de muerte del paciente (Marino *et al*, 1995). Mientras que en los receptores de donantes jóvenes la causa más frecuente de fallo del injerto eran las complicaciones infecciosas en los de donantes de edad avanzada era el daño isquémico (Marino *et al*, 1995). Moore y cols identificaron la edad del donante superior a 60 años, el tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas y la mala situación funcional del receptor como factores de riesgo independientes de mortalidad del receptor (Moore *et al*, 2005).

Las razones de estos resultados discordantes no están claras pero los distintos trabajos son difícilmente comparables entre sí. Por una parte no hay un límite de años establecido para considerar a un donante como donante de edad avanzada. En segundo lugar la mayoría son trabajos retrospectivos y con pequeño número de casos. Por último no está definido si el efecto de la edad del donante es igual en todas las indicaciones de trasplante. Hay muchos estudios que describen la evolución de los pacientes con cirrosis por virus C trasplantados con donantes de edad avanzada. Sin embargo no ocurre lo mismo en receptores con cirrosis alcohólica ni con hepatocarcinoma. En nuestro trabajo el tipo de enfermedad hepática del receptor fue un factor que condicionó la supervivencia de los pacientes trasplantados con donantes de edad avanzada. La distinta evolución de los receptores de donantes de edad avanzada según la etiología de la enfermedad hepática también podría explicar el porqué en unos trabajos la edad del donante se asocia a peor evolución y en otros no.

Nuestros resultados nos llevan a concluir que la edad del donante no debería contraindicar la utilización de un órgano para el trasplante. El descartar estos órganos simplemente por una cuestión de edad supondría rechazar el 30% de los órganos utilizados en el momento actual para el trasplante hepático. Sin embargo sí debe tenerse en cuenta porque es un factor de riesgo. Si el único factor de riesgo es la edad del donante las posibilidades de buena evolución son similares a las que habría con un donante joven. En cambio cuando se suman varios factores de riesgo (donante de edad avanzada, receptor en mal estadio funcional, tiempo de isquemia prolongado....) las posibilidades de fallo del injerto y del receptor son mayores. Así Moore y cols elaboraron un modelo estadístico según el cual la supervivencia de un injerto de un donante menor de 60 años utilizado en un receptor en buen estadio funcional y con tiempo de isquemia corto era del 75%. Sin embargo un injerto de un donante mayor de 60 años en un receptor en mal estado funcional y con tiempo de isquemia prolongado la posibilidad de supervivencia a los 5 años era del 20% (Moore *et al*, 2005). En nuestra serie la

edad del donante se comportó como un factor de riesgo de mortalidad en el análisis multivariante. Sin embargo la ausencia de otros factores de riesgo conocidos en el donante (tiempo de isquemia fría prolongado, esteatosis severa) y en el receptor (pequeño porcentaje hospitalizado y en estadio Child C) podría explicar la buena evolución con donantes mayores de 60 años.

Al igual que pasaba con los donantes, la edad de los pacientes sometidos a trasplante hepático también ha aumentado (*RETH 1984-2005. Adam et al, 2003. Jain et al, 2000*). El envejecimiento de los receptores también parece relacionarse con una peor supervivencia, sobretudo a largo plazo (*Jain et al, 2000. RETH 1984-2005. Neipp et al, 2004. Adam et al, 2003*). En nuestra serie los receptores mayores de 60 años tuvieron una peor supervivencia a medio y largo plazo. En un modelo multivariante incluyendo como covariables la edad del donante mayor de 60 años y el sexo del receptor, la edad del receptor se comportó como un factor de riesgo de mortalidad. A pesar del aumento de la edad media de los donantes y de los receptores, la supervivencia postrasplante ha mejorado con el paso del tiempo (*Jain et al, 2000. Detre et al, 1995. Adam et al, 2003*). Esto se debe a la influencia de otros muchos factores como lo refleja en nuestra serie el hecho de que la edad del receptor mayor de 60 años no sea un factor de riesgo de mortalidad cuando en el análisis multivariante se incluyen otras características del donante y del receptor.

En algunos trabajos se había puesto de manifiesto una tendencia a utilizar donantes de edad avanzada en los receptores de más edad (*Verran et al, 2001. Grazi et al, 2001. Neipp et al, 2004. Nardo et al, 2004*). Una cuestión sin aclarar era si la combinación de donante y receptor de edad avanzada llevaba consigo una peor evolución postrasplante. Mientras que en algunos estudios (*Russo et al, 2004. Grazi et al, 2001*) esta combinación no se asoció a peor pronóstico en otros sí (*Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Verran et al, 2001*). Sin embargo en estos últimos los receptores de donantes de edad avanzada además de tener mayor edad estaban en peor estadio funcional (*Verran et al, 2001*) y/o tenían con más frecuencia una cirrosis por virus C (*Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Verran et al, 2001*), un hepatocarcinoma (*Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004*) o fallo hepático fulminante (*Verran et al, 2001*). En nuestro trabajo la combinación de donante y receptor mayor de 60 años no se acompañó de una mayor mortalidad a nivel global. Esto mismo sucedió en los receptores con hepatocarcinoma o con cirrosis alcohólica. Sin embargo en la cirrosis por virus C la combinación de donante y receptor mayor de 60 años multiplicó por 3 el riesgo de mortalidad.

Otro aspecto que nos ha llamado la atención fue que la supervivencia de las mujeres fue menor que la de los varones que se trasplantaron en nuestro hospital. Estas diferencias fueron significativas a corto y a largo plazo. La influencia de la disparidad sexo donante/ receptor en la evolución postrasplante ha sido estudiada por diferentes autores con resultados contradictorios. En unos trabajos se evidenció una peor evolución con todos los receptores de un injerto femenino (*Marino et al, 1995. Rustgi et al, 2002*). En otros sólo si el receptor de un órgano femenino era un varón (*Brooks et al, 1996. Matinllauri et al, 2005*). Finalmente, al

igual que en nuestra serie, otros autores mostraron una mejor supervivencia en los varones independientemente del sexo del donante (*Grande et al, 1997. RETH 1984-2005*). En los datos del Registro Español de Trasplante Hepático, la supervivencia del injerto fue mayor en los varones con independencia del sexo del donante. Sin embargo las diferencias fueron pequeñas y en el análisis multivariante la concordancia del sexo donante-receptor no se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (*RETH 1984-2005*). En la misma dirección apuntan los resultados del trabajo de Grande y cols, en el cual la supervivencia del injerto en los varones trasplantados con donantes femeninos fue un 16% mayor que la de las mujeres (*Grande et al, 1997*). Ninguno de estos trabajos señalan las razones que expliquen porqué la supervivencia fue menor en las mujeres.

En nuestra serie las mujeres trasplantadas tenían 3 factores relacionados con un buen pronóstico: un mayor número de pacientes en estadio Child A, una intervención quirúrgica más corta y receptores más jóvenes. Pero por otro lado también había 2 factores de peor pronóstico como un mayor número de receptores hospitalizados en el momento del trasplante y una mayor incidencia de fallo hepático fulminante. Sin embargo estas diferencias no parecen suficientes para explicar la menor supervivencia de las mujeres. Creemos que en nuestra serie las diferencias en la supervivencia entre varones y mujeres se deben a la interacción de múltiples factores. El sexo femenino del receptor sólo se comportó como un factor de riesgo cuando únicamente se incluyeron como covariables en el análisis la edad del donante y del receptor. Sin embargo cuando en el análisis multivariante se incluyeron otras muchas características del donante y del receptor, ni el sexo del receptor, ni el del donante ni la concordancia donante-receptor se comportaron como factores de riesgo.

La influencia del sexo del receptor en la supervivencia postrasplante fue diferente según la etiología de la hepatopatía. Las mujeres con cirrosis alcohólica tuvieron una supervivencia similar a la de los varones. Sin embargo en la cirrosis por virus C y en el hepatocarcinoma la supervivencia fue menor en las mujeres. Las mujeres con cirrosis por virus C presentaban 3 factores que podrían estar relacionados con una peor evolución: la edad media de los donantes y de los receptores era mayor en ellas y el número de receptores hospitalizados en el momento del trasplante era mayor. Sin embargo aún después de controlar estos elementos de confusión, el sexo femenino del receptor multiplicó por 3 el riesgo de mortalidad. La influencia del sexo del receptor en la supervivencia postrasplante en la cirrosis por virus C había sido analizada por otros autores con resultados discordantes (*Forman et al, 2002. Berenguer et al, 2002, Belli et al, 2007*). En uno de los estudios la cirrosis por virus C se relacionó con una peor supervivencia postrasplante con respecto a otras indicaciones. En las mujeres con cirrosis por virus C el descenso en la supervivencia era mayor que en los varones (*Forman et al, 2002*). Sin embargo en otro trabajo el sexo femenino del receptor se relacionó con una mejor supervivencia en los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C (*Berenguer et al, 2002*). Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo incluyendo 354 pacientes con cirrosis por virus C trasplantados entre 1990-2002 en 3 hospitales europeos (*Belli et al, 2007*). En este trabajo se identifica el sexo femenino del receptor y el uso de donantes de edad avanzada

como dos factores implicados en el desarrollo de fibrosis severa. Sin embargo en el análisis multivariante el sexo del receptor no aumenta el riesgo de mortalidad.

Las mujeres con hepatocarcinoma que se trasplantaron en nuestra serie también tuvieron menor supervivencia que los varones. Estas diferencias se mantuvieron incluso cuando el hepatocarcinoma no asentaba sobre una cirrosis por virus C. En la literatura no hemos encontrado trabajos que analizasen la influencia del sexo del receptor en la supervivencia postrasplante en el hepatocarcinoma. En nuestra serie no hubo diferencias en las características de los donantes ni de los receptores que nos permitan explicar estos resultados. Sin embargo creemos que también se debe a la interacción de múltiples factores porque el sexo femenino del receptor se comportó como un factor de riesgo de mortalidad cuando se incluyeron como covariables en el análisis la edad del donante y la edad del receptor. Sin embargo cuando en el análisis multivariante se incluyeron otras características del donante y del receptor no influyó en la mortalidad.

Un aspecto poco analizado es la interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor como factor de riesgo de mortalidad tras el trasplante. En nuestra serie la supervivencia global de los varones y de las mujeres con cirrosis por virus C trasplantados con donantes mayores de 50 años fue peor que la de los que recibieron un donante más joven. Sin embargo en los varones la supervivencia en los 3 primeros años fue similar en los receptores de donantes menores o mayores de 50 años, 60 años y 65 años. A partir del 5º año postrasplante sí descendió la supervivencia en los receptores de donantes de más edad. En cambio en las mujeres la caída de la supervivencia se produjo desde el 1º año postrasplante y además las diferencias fueron mucho más acusadas. Es importante destacar que a los 3 años sólo el 17% de las mujeres que se trasplantó con un donante mayor de 50 años vivía y a los 5 años ninguna de las mujeres trasplantada con un donante mayor de 50 años estaba viva. Parece que el sexo femenino del receptor podría potenciar el efecto nocivo de la edad del donante en la supervivencia de los pacientes con cirrosis por virus C. Esta interacción entre la edad del donante y el sexo del receptor no se observó ni en la cirrosis alcohólica ni en el hepatocarcinoma. Estos hallazgos apuntan en la misma dirección que los datos que se presentan en el trabajo de Belli y cols (*Belli et al, 2007*). En este estudio había una interacción entre la edad del donante y el sexo femenino del receptor. De este modo en las mujeres el riesgo de desarrollar fibrosis severa era el doble que en los varones cuando se trasplantaban con un donante mayor de 60 años.

Creemos que deben realizarse más estudios para verificar estos hallazgos. De ser así el sexo femenino del receptor debería de tenerse en cuenta como un factor de riesgo adicional cuando la indicación del trasplante fuese una cirrosis por virus C o un hepatocarcinoma. Además el sexo femenino del receptor podría modificar el efecto de la edad del donante sobre la supervivencia. La combinación de donante mayor de 50 años y receptor de sexo femenino aumentaría el riesgo de mala evolución en la cirrosis por virus C.

5.2.2. El efecto de la edad del donante en la supervivencia no es uniforme en todas las enfermedades hepáticas.

La etiología de la enfermedad hepática del receptor no se tiene en cuenta a la hora de seleccionar los candidatos para recibir un órgano procedente de un donante de edad avanzada. Sin embargo en nuestra serie la influencia de la edad del donante en la supervivencia postrasplante fue distinta según el receptor tuviese una cirrosis alcohólica, una cirrosis por virus C o un hepatocarcinoma.

La cirrosis alcohólica es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático, sin embargo la evolución de los receptores trasplantados con donantes de edad avanzada ha sido poco estudiada. En nuestra serie en los pacientes con cirrosis alcohólica la edad del donante no fue un factor de riesgo de mortalidad. La supervivencia a corto y a largo plazo fue similar en aquellos que se trasplantaron con donantes mayores y menores de 60 años. Previamente sólo dos autores habían comparado la supervivencia de los pacientes con cirrosis alcohólica trasplantados con donantes mayores de 40 años (*Mutimer et al, 2006*) y de 60 años (*Russo et al, 2004*). De acuerdo con estos trabajos parece que la edad del donante influye en menor medida en la supervivencia de los pacientes con cirrosis alcohólica que con cirrosis por virus C. Así en uno de los estudios, los pacientes con cirrosis alcohólica trasplantados con donantes mayores de 60 años tuvieron una supervivencia que era un 7% y 16,7% mejor a 1 año y a los 5 años que aquellos con cirrosis por virus C (*Mutimer et al, 2006*). En el otro trabajo en los pacientes con cirrosis alcohólica el efecto negativo en la supervivencia sólo se vio a los 5 años del trasplante mientras que en la cirrosis por virus C la edad del donante mayor de 60 años se asociaba a peor supervivencia en el 1º y en el 5º año (*Russo et al, 2004*).

La mortalidad postrasplante de los pacientes con cirrosis alcohólica se debe sobretodo a neoplasias de novo y a enfermedades cardiovasculares (*Jain et al, Transplantation-2000*). Ninguna de estas causas se ve influenciada por la edad del donante. Esto podría explicar el menor impacto de la edad del donante en la evolución de estos receptores a diferencia de lo que ocurre en la cirrosis por virus C. La utilización de donantes de edad avanzada podría tener impacto en la mortalidad a corto plazo cuando se suma con la presencia de otros factores de riesgo en el donante y/o en el receptor. Sin embargo en ausencia de otros factores, como ocurre en esta serie, la evolución es buena. Además la tendencia a utilizar donantes de más edad en receptores de más edad no parece asociarse a peor pronóstico en la cirrosis alcohólica. Por tanto de acuerdo con los resultados de nuestro trabajo y de la literatura revisada, los pacientes con cirrosis alcohólica podrían ser buenos candidatos como receptores de donantes mayores de 60 años.

A diferencia de la cirrosis alcohólica muchos autores describieron una peor evolución con los donantes de edad avanzada en la cirrosis por virus C (*Baccarani et al, 2004. Nardo et al, 2004. Berenguer et al, 2002. Catalano et al, 2003. Machicao et al, 2004. Kim et al, 2005. Russo et al, 2004. Neumann et al, 2004*). No hay un límite establecido a partir del cual la edad

del donante se comporte como un factor de riesgo. En los distintos trabajos se ha visto una mayor mortalidad en pacientes trasplantados con donantes mayores de 40 años (*Neumann et al, 2004*), de 50 años (*Machicao et al, 2004. Wali et al, 2002*), de 60 años (*Russo et al, 2004. Baccarani et al, 2004*) y de 70 años (*Kim et al, 2005. Catalano et al, 2003. Nardo et al, 2004*). En nuestra serie los pacientes con cirrosis por virus C trasplantados con donantes mayores de 60 años tuvieron peor supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años. No hubo diferencias en la situación de los receptores (estadio Child, número de pacientes hospitalizados, tiempo en lista de espera), en el tiempo de isquemia fría, la complejidad de la intervención, en el número de episodios de rechazo ni en la utilización de esteroides que pudiesen artefactar estos resultados. En el análisis multivariante se comportaron como factores de riesgo de mortalidad la edad del donante mayor de 50 años junto con el sexo femenino del receptor y la estancia del receptor en UCI. La edad del donante mayor de 50 años multiplicó por 5 el riesgo de mortalidad. Algunos autores sugirieron que el riesgo de mortalidad aumentaba progresivamente con la edad del donante (*Machicao et al, 2004*). En el trabajo de Machicao y cols la supervivencia de los pacientes trasplantados con donantes de 50 a 74 años fue del 68% mientras que si la edad del donante era superior a 75 años la supervivencia descendía al 28% (*Machicao et al, 2004*). Sin embargo en otros trabajos el riesgo de mala evolución con donantes mayores de 60 años no fue superior que con donantes mayores de 50 años (*Russo et al, 2004*).

El descenso en la supervivencia parece deberse a que el aumento de la edad del donante acorta el tiempo para el desarrollo de una recidiva vírica (*Wali et al, 2002. Nardo et al, 2004*) y aumenta el riesgo de una recidiva más grave (*Berenguer et al, 2002. Machicao et al, 2004*). En el grupo de Machicao y cols el 26% de los pacientes trasplantados con donantes mayores de 50 años desarrolló una fibrosis avanzada a los 12 meses frente al 13% de los trasplantados con donantes jóvenes (*Machicao et al, 2004*). En el mismo sentido apuntan los resultados del trabajo de Wali y cols, en el que la velocidad de progresión a fibrosis fue de 0,6 U/año cuando el donante tenía menos de 40 años mientras que si tenía más de 50 años era de 2,2 U/año (*Wali et al, 2002*). En los pacientes no trasplantados la edad a la que se adquiere la infección también se relacionó con la velocidad de progresión hacia la cirrosis. Si se adquiere la infección por virus C a partir de los 40 años la progresión de la fibrosis es más rápida (*Poynard et al, 1997*).

Aunque en menor medida que la edad del donante, el aumento de la edad del receptor también se acompaña de un mayor riesgo de mala evolución en los pacientes con cirrosis por virus C. En algunos trabajos se ha relacionado la edad del receptor mayor de 50 años con un mayor riesgo de mortalidad (*Condron et al, 2005. Ghobrial et al, 2001. Charlton et al, 2004*) y en otros con un mayor riesgo de desarrollar una recidiva viral (*Feray et al, 1999*). En nuestra serie, la supervivencia de los pacientes con cirrosis por virus C fue menor en los receptores mayores de 60 años. A pesar de esto en el análisis multivariante la edad del receptor no se comportó como un factor de riesgo significativo. Además las diferencias en la supervivencia sólo fueron significativas el primer año. Esto podría explicarse porque el efecto

negativo de la edad del receptor no estuviese relacionado con la recidiva vírica sino con una peor capacidad de respuesta al trasplante. Sin embargo a largo plazo la supervivencia de los pacientes con cirrosis por virus C se ve influenciada sobretodo por la recidiva vírica en el injerto y al ser independiente de la edad del receptor tienden a igualarse la supervivencia entre receptores de más y menos edad. Por otra parte mientras en otras etiologías la combinación donante-receptor de edad avanzada no se asocia a peor pronóstico, en la cirrosis por virus C multiplicó por 3 el riesgo de mortalidad. Esto podría deberse a la suma del efecto negativo de la edad del receptor en la supervivencia a corto plazo y de la edad del donante en la supervivencia a largo plazo.

La influencia de la edad del donante en la supervivencia de los pacientes trasplantados con hepatocarcinoma ha sido poco estudiada. En un trabajo publicado en 2006 por Ravaioli y cols, el uso de donantes mayores de 60 años en pacientes con hepatocarcinoma permitió reducir el tiempo en lista de espera sin afectar a la supervivencia. En cambio en los receptores con otras patologías la utilización de donantes mayores de 60 años multiplicaba por 3 el riesgo de mortalidad (*Ravaioli et al, 2006*). Ellos atribuyen estos resultados al hecho de que los pacientes con hepatocarcinoma se encontraban en mejor situación funcional y eran capaces de tolerar el riesgo que introduce la utilización de estos donantes marginales. En nuestra serie los pacientes con hepatocarcinoma trasplantados con donantes mayores de 60 años tuvieron una mejor supervivencia a corto y a largo plazo que los trasplantados con donantes jóvenes. No hubo diferencias en las características de los donantes, en la complejidad de la intervención ni en el receptor expliquen estos resultados. Este efecto se observó incluso en aquellos casos en los que el hepatocarcinoma asentaba sobre una cirrosis por virus C. Además la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma fue independiente del estadio Child. Por otra parte la mejor supervivencia en los pacientes que recibieron un donante mayor de 60 años se mantuvo tanto en el estadio A de Child como en el C. El hecho de que sea un estudio retrospectivo y el pequeño número de pacientes hace que estos resultados deban ser interpretados con cautela. De acuerdo con los resultados del trabajo previo (*Ravaioli et al, 2006*) parece que los donantes mayores de 60 años podrían utilizarse con seguridad en los pacientes con hepatocarcinoma.

Creemos que serían deseables más estudios e incluyendo un mayor número de pacientes para confirmar estos datos. Si fuese así, la etiología de la enfermedad hepática debería ser uno de los factores del receptor a tener en cuenta a la hora de utilizar un donante de edad avanzada. Por una parte en los pacientes con cirrosis alcohólica o con hepatocarcinoma la utilización de estos donantes permitiría ampliar el *pool* de donantes sin afectar la supervivencia. Sin embargo en la cirrosis por virus C debería de utilizarse un donante más joven para minimizar el riesgo de una recidiva viral precoz y grave. No obstante este manejo de la lista de espera no estaría exento de complicaciones. Además de la edad del donante y de la etiología de la hepatopatía debería tenerse en cuenta la presencia de otros factores de riesgo en el receptor y en el donante. La suma de varios factores de riesgo podría contrarrestar la

buena evolución de los receptores con cirrosis alcohólica o con hepatocarcinoma trasplantados con donantes de edad avanzada y empeorar su supervivencia.

5.2.3. La edad del donante mayor de 60 años no aumenta el riesgo de no función primaria del injerto.

A pesar de los cambios que se han producido en las características de los donantes, en la mejoría de la técnica quirúrgica y en el tratamiento inmunosupresor la incidencia de no función primaria ha permanecido estable a lo largo de los años (*Jain et al, 2000*). En los diferentes trabajos publicados la incidencia de no función primaria se sitúa entre el 2-8% (*Yersiz et al, 1995. Hoofnagle et al, 1996. Oh CK et al, 2000. Gómez et al, 1993. Busquets et al, 2001. Grazi et al, 2001. Nardo et al, 2004*). La no función primaria no se ha relacionado ni con la severidad del daño de preservación ni con el número de factores de riesgo que definen a los donantes marginales. Sin embargo la presencia de macroesteatosis severa (*Ureña et al 1999. Loinaz et al, 2000. Busuttil et al, 2003. Strasberg et al, 1994*) o un tiempo de isquemia fría igual o mayor a 30 horas se asocian a no función del injerto (*Strasberg et al, 1994*). En la mayoría de los trabajos no se aprecia una mayor incidencia de no función primaria en los receptores de hígados de donantes de edad avanzada. En nuestra serie la incidencia de no función primaria fue del 2,3% y tampoco hubo diferencias en los donantes mayores y menores de 60 años.

5.2.4. La edad del donante mayor de 60 años no se asocia a más riesgo de rechazo celular, complicaciones biliares, vasculares ni infecciosas.

El desarrollo de rechazo celular se relaciona fundamentalmente con la intensidad del tratamiento inmunosupresor. En la literatura la frecuencia de rechazo celular está entorno al 50% en los trabajos más antiguos (*Emre et al, 1996. Hoofnagle et al, 1996, Bathgate et al, 1999*) mientras que en los más recientes oscila entre 20-30% (*Borchet et al, 2005. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Grazi et al, 2001*). En nuestra serie el 30% de los pacientes trasplantados presentó algún episodio de rechazo celular y en ningún caso se acompañó de muerte del paciente o fallo del injerto.

En los diferentes trabajos publicados no se objetivó una asociación entre la edad del donante y el desarrollo de rechazo celular (*Borchet et al, 2005. Emre et al, 1996. Gómez et al, 1993. Grazi et al, 2001. Hoofnagle et al, 1996. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004*). En la literatura los episodios de rechazo son más frecuentes en los trasplantes realizados más precozmente. También se ha visto en algún estudio que el desarrollo de rechazo celular era mayor en los receptores jóvenes y en el estadio Child A y menos frecuente en pacientes con cirrosis alcohólica (*Bathgate-1999*). En nuestra serie la incidencia de episodios de rechazo fue mayor en los pacientes trasplantados con donantes jóvenes. No hubo diferencias en el

tratamiento inmunosupresor, ni en el estadio funcional ni en el número de pacientes con cirrosis alcohólica entre los receptores de donantes jóvenes y de edad avanzada. La edad más joven de los receptores de donantes menores de 60 años junto con el mayor número de pacientes con fallo hepático fulminante en este grupo, podría explicar que los episodios de rechazo fuesen más frecuentes en los pacientes trasplantados con donantes jóvenes. Sin embargo creemos que habría que realizar más estudios teniendo en cuenta otros factores que pueden influir en el desarrollo de episodios rechazo celular.

Las complicaciones biliares, vasculares e infecciosas son una causa importante de morbi-mortalidad en el período postrasplante. La mayoría de las complicaciones biliares ocurren en los primeros 3 meses postrasplante hepático. Los dos tipos más frecuentes de complicaciones biliares son las estenosis y las fugas biliares. Se producen aproximadamente en el 10-20% de los trasplantes hepáticos convencionales (*Pascher y Neuhaus, 2005. Margarit et al, 1998. Torras et al, 1999*). Pueden ser consecuencia de un daño isquémico como ocurre en la trombosis de la arteria hepática o ser secundarias a complicaciones de la técnica quirúrgica (*Pascher y Neuhaus, 2005. Margarit et al, 1998. Torras et al, 1999*). Algunos autores han relacionado la edad del donante con una mayor frecuencia de complicaciones biliares atribuyéndolo a una mayor susceptibilidad para al daño isquémico y a una mayor frecuencia de arterioesclerosis (*Margarit et al, 1998. Torras et al, 1999*). Sin embargo hay otros muchos trabajos en los cuales la incidencia de complicaciones biliares no fue mayor en el grupo de donantes de edad avanzada (*Hoofnagle et al, 1996. Neipp et al, 2004. Nardo et al, 2004. Busquets et al, 2001. Regueira et al, 2002*). En nuestra serie el 14% de los pacientes presentó algún tipo de complicación biliar, pero la frecuencia de complicaciones biliares fue similar en los pacientes trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

Las complicaciones vasculares son otra causa importante de morbi-mortalidad tras el trasplante hepático. Los donantes de más edad presentan una mayor incidencia de lesiones arteriales generalizadas, sobre todo a nivel cardíaco y renal. Sin embargo las arterias hepáticas son sistemas de baja presión y no suelen estar afectadas (*López-Navidad y Caballero, 2003*). Algunos autores han observado que la incidencia de complicaciones vasculares fue mayor en el grupo de donantes de edad avanzada (*Grazi et al, 2001*). Sin embargo en la mayoría de los trabajos el desarrollo de trombosis portal o de la arteria hepática fue similar en ambos grupos (*Hoofnagle et al, 1996. Busquets et al, 2001. Gómez et al, 1993. Nardo et al, 2004. Neipp et al, 2004. Oh CK et al, 2000*). En nuestra serie la incidencia de complicaciones vasculares fue del 7%, sin diferencias entre el grupo de donantes mayores y menores de 60 años.

Las infecciones son una importante causa de mortalidad en el paciente trasplantado, representando entre 20%-45% de todos las causas de muerte (*Hoofnagle et al, 1996. Berenguer et al, 2002. Neumann et al, 2004. Adam et al, 2003. Jain et al, 2000*). La mayoría de los fallecimientos por complicaciones infecciosas se producen en el postrasplante inmediato (*Jain et al, 2000*). Sin embargo en ningún estudio se encontró una asociación con la

edad del donante. En nuestra serie la incidencia de complicaciones infecciosas en el período postoperatorio inmediato fue del 29,4%. El desarrollo de complicaciones infecciosas, tanto durante la estancia en la planta como en la unidad de cuidados intensivos, fue similar en los pacientes trasplantados con donantes mayores y menores de 60 años.

5.3. Conclusiones.

5.3.1. La supervivencia de los pacientes que recibieron un donante mayor de 60 años es similar a la de aquellos que se trasplantaron con un donante más joven.

5.3.2. El efecto de la edad del donante en la supervivencia no es uniforme en todas las enfermedades hepáticas.

5.3.3. La edad del donante mayor de 60 años no aumenta el riesgo de no función primaria del injerto.

5.3.4. La edad del donante mayor de 60 años no se asocia a más riesgo de rechazo celular, complicaciones biliares, vasculares ni infecciosas.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- *Adam et al, 2001*: Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9: 1231-43.
- *Alexander y Zola, 1996*: Alexander JW, Zola JC. Expanding the donor pool: use of marginal donors for solid organ transplantation. *Clin Transplant* 1996;10: 1-19.
- *Avolio et al, 1991*: Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23: 2451-2.
- *Azoulay et al, 1999*: Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 584-93.
- *Baccarani et al, 2004*: Baccarani U, Adani GL, Toniutto P, Sainz M, Lorenzin D, Viale PL. Liver transplantation from old donors into HCV and non-HCV recipients. *Transplant Proc* 2004; 36: 527-8.
- *Bathgate et al, 1999*: Bathgate AJ, Hynd P, Sommerville D, Hayes PC. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 475-9.
- *Batts, 1999*: Batts KP. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: S21-9.
- *Belli et al, 2007*: Belli LS, Burroughs AK, Burra P, Alberti AB, Samonakis D, Camma C et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis: Improved survival in recent years and increased severity of recurrent disease in female recipients: results of a long term retrospective study. *Liver Transpl* 2007;13: 733-40.
- *Berenguer et al¹, 2000*: Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32: 673-84.
- *Berenguer et al², 2000*: Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852-8.
- *Berenguer et al, 2002*: Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36: 202-10.
- *Berenguer et al, 2003*: Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Bostrom A, Netto G et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34-41.

- *Borchet et al, 2005*: Borchet DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37: 1186-7.
- *Briceño et al, 1997*: Briceño J, López-Cillero P, Rufian S, Díaz-Iglesias C, Solórzano G, Padillo K et al. Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 477-80.
- *Briceño et al, 2000*: Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000; 13: 249-52.
- *Briceño et al, 2002*: Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002; 74: 522-6.
- *Brooks et al, 1996*: Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1784-7.
- *Busquets et al, 2001*: Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001; 71: 1765-71.
- *Busuttil et al, 2003*: Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 651-3.
- *Calne et al, 1981*: Calne RY, Williams R, Lindop M, Farman JV, Tolley ME, Rolles ME et al. Improved survival after orthotopic liver grafting. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283: 115-8.
- *Catalano et al, 2003*: Catalano G, Urbani L, Oliveri F, Iari G, Biancofiore G, Mosca F et al. Recurrence of hepatitis C in liver transplants from elderly donors aged more than 75 years. *Transplant Proc* 2003; 35: 1034.
- *Cescon et al, 2001*: Cescon M, Mazziotti A, Grazi GL, Ravaioli M, Pierangeli F, Ercolani G et al. Evaluation of the use of graft livers procured from old donors (70 to 87 years) for hepatic transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 934-5.
- *Cescon et al, 2003*: Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable?. *Liver Transpl* 2003; 9: 1174-80.
- *Charlton et al, 1998*: Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 823-30.
- *Charlton et al, 2004*: Charlton M, Ruppert K, Belle SH, Bass N, Schafer D, Wiesner RH et al. Long-term results and modelling to predict outcomes in recipients with HCV

- infection: results of the NIDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004; 10: 1120-30.
- *Cisneros et al, 1991*: Cisneros C, Guillén F, Gómez R, Gutiérrez J, Vorwald P, Montero A et al. Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of the hepatic graft. *Transplant Proc* 1991; 23: 1976.
 - *Condrón et al, 2005*: Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, McHutchison JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; 80: 145-8.
 - *Cuende, 2002*: Cuende N. Resultados del registro español de trasplante hepático. *Cir Esp* 2002; 71: 3-14.
 - *Cuende et al, 2005*: Cuende N, Miranda B, Canon JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation* 2005; 79: 1445-52.
 - *D'Alessandro et al, 1991*: D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Redd A, Knechtle SJ et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 157-63.
 - *De carlis et al, 1999*: De carlis L, Colella G, Sansalone CV, Aseni P, Rondinara GF, Slim AO et al. Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. *Transplant Proc* 1999; 31: 397-400.
 - *Deschenes et al, 1998*: Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 302-10.
 - *Detre et al, 1995*: Detre KM, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily OP et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation-United Network for organ sharing registry. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 311-9.
 - *Emre et al, 1996*: Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62: 62-5.
 - *Feray et al, 1999*: Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-25.
 - *Fernández Merino et al, 2003*: Fernández-Merino FJ, Nuño-Garza J, López-Hervas P, López-Buenadicha A, Quijano-Collazo Y, Vicente-López E. Donor age as risk factor for patient survival in the liver transplant. *Transplant Proc* 2003; 35: 1795-7.

- *Filipponi et al, 2002*: Filipponi F, Catalano G, Oliveri F, Biancofiore G, Urbani L, Mosca F. Changing typology of brain death liver donors: characteristics and impact of risk factors on short-term outcome. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1395-400.
- *Fishbein et al, 1997*: Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997; 64: 248-51.
- *Forman et al, 2002*: Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-96.
- *Fuster et al, 2005*: Fuster J, Charco R, Llovet JM, Bruix J, García-Valdecasas JC. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2005; 18: 278-82.
- *Ghobrial et al, 2001*: Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 384-93.
- *Gómez et al, 1993*: Gómez SR, Moreno GE, García GI, González-Pinto I, Loinaz SC, Ureña MA et al. Results of hepatic transplantation from donors older than 50 years. Comparison with other age groups. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 83: 355-62.
- *González et al, 1994*: González FX, Rimola A, Grande L, Antolín M, García-Valdecasas JC, Fuster J et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 565-73.
- *Gordon et al, 1991*: Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Stieber A, Staschak SM et al. Liver transplantation under cyclosporine: a decade of experience. *Transplant Proc* 1991; 23:1393-6.
- *Grande et al, 1997*: Grande L, Rull A, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, García-Valdecasas JC et al. Impact of donor gender on graft survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 3373-4.
- *Greig et al, 1990*: Greig PD, Foster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2072-3.
- *Grazi et al, 2001*: Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1: 61-8.
- *Gruenberger et al, 1993*: Gruenberger T, Sautner T, Wanser P, Mittlbock M, Steininger R, Mulbacher F. Impact of donor criteria on postoperative graft function in liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 3156-7.

- *Hoofnagle et al, 1996*: Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 89-96.
- *Jain et al¹, 2000*: Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K et al. Long-term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232: 490-500.
- *Jain et al², 2000*: Jain A, DiMartini A, Kashyap R, Youk A, Rohal S, Fung J. Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70: 1335-42.
- *Jiménez Romero C et al, 1999*: Jiménez Romero C, Moreno González E, Colina Ruiz F, Palma Carazo F, Loinaz Seguro C, Rodríguez González F et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68: 572-5.
- *Jovine et al, 1997*: Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M et al. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int* 1997; 10: 109-12.
- *Kauffman et al, 2002*: Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002; 73: 579-82.
- *Kim et al, 2005*: Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE, Ishitani MB, Nyberg SL, Rosen CB. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified?. *Transpl Int* 2005; 18: 73-7.
- *Loinaz y González, 2000*: Loinaz C, González EM. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 256-63.
- *López Navidad y Caballero, 2003*: López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003; 17: 308-24.
- *Machicao et al, 2004*: Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, Aqel BA, Lukens FJ, Nguyen JH et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2004; 77: 84-92.
- *Margarit et al, 1998*: Margarit C, Hidalgo E, Lazaro JL, Murio E, Charco R, Balsells J. Biliary complications secondary to late hepatic artery thrombosis in adults liver transplant patients. *Transpl Int* 1998; 11: S 251-4.
- *Marino et al, 1995*: Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22: 1754-62.

- *Matinlauri et al, 2005*: Matinlauri IH, Nurminen NM, Hockerstedt KA, Isoniemi HM. Risk factors predicting survival of liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1155-60.
- *Meléndez y Heaton, 1999*: Meléndez HV, Heaton ND. Understanding “marginal” liver grafts. *Transplantation* 1999; 68: 469-71.
- *Mor et al, 1992*: Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53: 383-6.
- *Moore et al, 2005*: Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of live after liver trasplantation. *Arch Surg* 2005; 140: 273-7.
- *Mutimer et al, 2006*: Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, Berenguer J, Neuhaus P, Castaing D et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; 81: 7-14.
- *Myron Kauffman et al, 2002*: Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74: 358-62.
- *Nardo et al, 2004*: Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004; 4: 1139-47.
- *Neipp et al, 2004*: Neipp M, Bektas H, Lueck R, Ceylan D, Becker T, Klempnauer J et al. Liver transplantation using donors older than 60 years. *Transpl Int* 2004; 17: 416-23.
- *Neuhaus, 2005*: Neuhaus P. Live donor/split liver grafts for adult recipients: when should we use them? *Liver Transpl* 2005; 11: S6-9.
- *Neumann et al, 2004*: Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10 year follow up. *Transplantation* 2004; 77: 226-31.
- *Oh CK et al, 2000*: Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruett TL. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14: 386-90.
- *Pascher y Neuhaus, 2005*: Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18: 627-42.

- *Poynard et al, 1997*: Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
- *Prieto et al, 1999*: Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29: 250-6.
- *Ravaioli et al, 2006*: Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, Zanello M et al. Liver allocation for hepatocellular carcinoma: a European center policy in the pre-MELD era. *Transplantation* 2006; 81: 525-30.
- *Reddy et al, 2004*: Reddy S, Zilvetti M, Brockmann J, McLaren A, Friend P. Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future prospects. *Liver Transpl* 2004; 10: 1223-32.
- *Regueira et al, 2002*: Regueira FM, Diez-Caballero A, Herrero I, Rotellar F, Hernández Lizoáin JL, Quiroga J et al. Late liver function with graft obtained from donors above 65 years. *Transplant Proc* 2002; 34: 231-2.
- *RETH 1984-2005*: Registro español de trasplante hepático (RETH). Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Octava memoria de resultados. 1984-2005.
- *Rodríguez González et al, 2002*: Rodríguez González F, Jiménez Romero C, Rodríguez Romano D, Loinaz Seguro C, Marqués Medina E, Pérez Saborido B et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors over 60 years old. *Transplant Proc* 2002; 34: 233-4.
- *Rull et al, 2003*: Rull R, Vidal O, Momblan D, González FX, López-Boado MA, Fuster J et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 389-93.
- *Russo et al, 2004*: Russo MW, Galanko JA, Zacks SL, Beavers KL, Fried MW, Shrestha R. Impact of donor age and year of transplant on graft survival in the liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2004; 4: 1133-8.
- *Rustgi et al, 2002*: Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: 514-8.
- *Sebagh et al, 2006*: Sebagh M, Yilmaz F, Karam V, Falissard B, Ichai P, Roche B et al. Cadaveric full-size liver transplantation and the graft alternatives in adults: a comparative study from a single centre. *J Hepatol* 2006; 44: 118-25.

- *Starzl et al, 1981*: Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter JP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. N Engl J Med 1981; 305: 266-9.
- *Starzl et al, 1982*: Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ et al. Evolution of liver transplantation. Hepatology 1982; 2: 614-36.
- *Steineck et al, 1992*: Steineck G, Ahlbom A. A definition of bias founded on the concept of the study base. Epidemiology 1992; 3:477-82.
- *Strasberg et al, 1994*: Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1994; 20: 829-38.
- *Tekin et al, 2004*: Tekin K, Imber CJ, Atli M, Gunson BK, Braham SR, Mayer D et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. Transplantation 2004; 77: 411-6.
- *Testa et al, 1998*: Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. Transplantation 1998; 65: 925-9.
- *Thalheimer y Capra, 2002*: Thalheimer U, Capra F. Liver transplantation: making the best out of what we have. Dig Dis Sci 2002; 47: 945-53.
- *Torras et al, 1999*: Torras J, Llado L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Fabregat J et al. Biliary tract complications after liver transplantation: type, management and outcome. Transplant Proc 1999; 31: 2406.
- *Totsuka et al, 2000*: Totsuka E, Fung JJ, Urakami A, Moras NP, Hakamada K, Narumi S et al. Influence of donor condition on postoperative graft survival and function in human liver transplantation. Transplant Proc 2000; 32(2): 322-6.
- *Totsuka et al¹, 2004*: Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. Transplant Proc 2004; 36: 2215-8.
- *Totsuka et al², 2004*: Totsuka E, Fung JJ, Ishii T, Hakamada K, Ohashi M, Takahashi K et al. Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation. Transplant Proc 2004; 36: 1955-8.
- *Trotter, 2000*: Trotter JF. Expanding the donor pool for liver transplantation. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2: 46-54.
- *Tzakis et al, 1989*: Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. Ann Surg 1989; 210: 649-52.

- *Ureña et al, 1999*: Ureña MA, Moreno González E, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1164-73.
- *Verran et al 2001*: Verran DJ, Gurkan A, Dilworth P, Painter D, Chui A, Dorney S et al. Inferior liver allograft survival from cadaveric donors >50 years of age?. *Clin Transplant* 2001; 15: 106-10.
- *Wali et al, 2002*: Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 248-52.
- *Wall et al 1990*: Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, Bloch M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 377-81.
- *Wiesner et al, 2003*: Wiesner RH, Rakela J, Ischitani MB, Mulligan DC, Spivey JR, Steers JL et al. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 197-210.
- *Wynne y Janes, 1990*: Wynne HA, James OF. The ageing liver. *Age Ageing* 1990; 19: 1-3.
- *Yersiz et al, 1995*: Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Schackleton C, Martin P et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 790-4.
- *Zamboni et al, 2001*: Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B et al. Effect macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15: 53-7.
- *Zapletal et al, 2005*: Zapletal CH, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M et al. Does the liver age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37: 1182-5.

7. ANEXOS.

M. Rodríguez-Framil, E. Otero-Antón, A. González-Quintela, S. Tomé-Martínez de Rituerto, M. Bustamante-Montalvo, J. Fernández-Castroagudín et al. Influence of donor age and recipient sex on mortality after liver transplantation for hepatitis C. Transplant Proc (en prensa).

Introduction.

Hepatitis C virus (HCV)-induced liver disease is the most common indication for liver transplantation (LT) worldwide. In Spain, hepatitis C is the second indication for LT next to alcoholic cirrhosis. Recurrence of HCV infection is the rule after LT, but its severity varies widely from patient to patient, from asymptomatic viremia to rapidly developing cirrhosis (1-3). Recurrence of HCV infection in the liver graft is a leading cause of morbidity and mortality after LT for hepatitis C (1-3). Characteristics of both the donor and immunosuppression can influence the severity of HCV recurrence after LT. The risk of an early and severe recurrence may be increased by the use of high-dose steroids, the use of OKT3 (2), the number of episodes of acute rejection (1), and retransplantation (2). The most important factor derived from donors seems to be their age (4,5). During the last decades, the age of liver donors has progressively increased (1). Particularly, the risk of a severe HCV recurrence may be enhanced by the use of livers from donors older than 50 years (1,4,5). When compared with recipients of younger donors, recipients of older donors show a higher risk of graft loss (4), and a more rapid progression of fibrosis (5). The present study was aimed at evaluating the influence of donor age and recipient sex on mortality after liver transplantation in HCV-infected patients.

Patients and methods.

This retrospective cohort study included all HCV-infected patients (n: 81) that underwent a liver transplantation in the Hospital Clínico Universitario de Santiago (Spain) from July 1994 to December 2003. Mean age of recipients was 54 years (range, 32-68 years), and a total of 59 (73%) were males. According to Child-Pugh status, 26 recipients (32%) were class A, 37 (46%) were class B, and 12 (15%) were class C. Thirty-one recipients (38%) had an associated hepatocarcinoma. Mean age of donors was 50 years (range, 16-79 years). The study was focused on potential factors from both the donor and the recipient that could be associated with mortality after LT. Multivariate Cox regression models were developed to estimate the relative risks (hazard ratios, HR) associated to these factors. The two-by-four table approach was employed to assess additive and multiplicative interaction between factors in relation to mortality after LT (6).

Results.

A total of 37 patients (46%) died during the study period. In 12 cases (15%), death was directly caused by HCV recurrence. Recipient age was higher in non-survivors than in survivors (mean 55 years versus mean 50 years, respectively, $p<0.05$). Donor age was also higher in non-survivors than in survivors (mean 53 years versus mean 42 years, respectively, $p<0.05$). Mortality was higher among females than among males (64% versus 39%, $p<0.05$).

Table 1: Two-by-four table approach to the interaction (effect modification) between recipient sex and donor age in relation to mortality after LT for HCV-related cirrhosis.

<i>Donor (D) age</i>	<i>Recipient (R) sex</i>	<i>Number of patients</i>	<i>Number of deaths</i>	<i>Relative risk (hazard ratio)</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-value</i>
≤50 years	Male	29	10	1 (reference)		
≤50 years	Female	8	3	1.00	0.27-3.72	0.99
>50 years	Male	30	13	1.56	0.66-3.68	0.30
>50 years	Female	14	11	5.03	2.00-12.6	0.001

Interaction between donor age and recipient sex in relation to mortality.

Additive model

Predicted HR* = $1.00 + 1.56 - 1 = 1.56$

Predicted HR* = $1.00 \times 1.56 = 1.56$

Multiplicative model

Deviation** = $5.03 - 1.56 = 3.47$

Deviation** = $5.03 / 1.56 = 3.22$

Relative risks were obtained from Cox regression (unadjusted). Similar results were obtained after adjusting for recipient age, type of immunosuppression, and presence of hepatocarcinoma (data not shown).

*Predicted hazard ratio for female recipients that received a liver from a donor >50 years.

**Deviation of predicted hazard ratio from observed hazard ratio in the same category. In the additive model, no interaction corresponds to a deviation equal to zero. In the multiplicative model, no interaction corresponds to a deviation equal to one.

In a multivariate Cox regression model, no significant association was observed between mortality and donor sex, recipient age, Child status, presence of hepatocarcinoma, intensive care need prior to LT, duration of the surgical procedure, transfusion requirements,

maximum ALT peak after LT, type of immunosuppression, number of episodes of rejection, or total steroid dose. In such model, factors significantly associated with mortality were donor age (in years) (HR 1.02, 95% CI 1.00-1.04) and female sex (HR 2.2, 95% CI 1.1-4.3). Furthermore, results suggest that recipient sex modifies the effect of donor age in relation to mortality after LT (Table 1). Older (>50 years) donor age was associated with increased mortality, but the effect was of higher magnitude in females than in males (Table 1).

Discussion.

In the present series of patients transplanted for chronic hepatitis C, we found no association between mortality and recipient age, Child status, presence of hepatocarcinoma, intensive care need prior to LT, duration of the surgical procedure, transfusion requirements, maximum ALT peak after LT, type of immunosuppression, number of episodes of rejection, or total dose of steroids received. Instead, mortality was associated with donor age and recipient female sex. Recently, attention has been paid to increasing donor age as a factor for the outcome of LT. Donor age may have a negative effect on survival of liver transplanted patients, particularly in HCV-infected recipients (2,4,7). This effect is observed in donors aged 40 years and over, but it is particularly evident in donors older than 50 years (2,4,7). This finding is confirmed in the present series, but we further observed an interaction between recipient sex and donor age in relation to survival after LT. Female sex of the recipient was associated with an increased survival in previous reports (1). In the present series, the recipient sex *per se* did not seem to influence the mortality of HCV-infected liver transplant patients. However, the recipient sex modified the effect of donor age, the risk of mortality being particularly higher in female recipients that received an organ from an older (>50 years) donor. This finding should be interpreted with caution due to the small number of patients included, but could serve as a basis for future studies and analyses.

References.

1. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D et al. Hepatology 2002;37:202-10.
2. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM et al. Transplantation 2004;77:226-31.
3. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F et al. Am J Transplant 2004;4:1139-47.
4. Russo MW, Galanko JA, Zacks SL, Beavers KL, Fried MW, Shrestha R. Am J Transplant 2004;4:1133-8.
5. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Gut 2002;51:248-52.

6. Botto LD, Khoury MJ. Am J Epidemiol 2001;153:1016-20.
7. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, Aqel BA, Lukens FJ, Nguyen JH et al. Transplantation 2004;77:84-92.

M. Rodríguez-Framil, E. Otero-Antón, A. González-Quintela, S. Tomé-Martínez de Rituerto, J. Fernández, E. Molina et al. Influence of donor age and recipient sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Transplant Proc (en prensa).

Introduction.

Hepatocellular carcinoma (HCC) constitutes about 9% of indications for liver transplantation (LT) (1). Improved selection of HCC candidates for LT has been followed by a lower incidence of recurrence and a higher survival, which has become similar to that of different indications (2). However, current shortage of donors implies more time in waiting lists with the consequent risk of tumour progression. Two strategies can minimize this problem. Firstly, percutaneous alcoholization or chemoembolization may transiently slow down tumour growth (3). Secondly, the use of the so-called marginal donors could increase the donor pool and shorten the time in waiting lists (4,5).

Concerning marginal donors, the use of livers from old subjects is ever increasing. The use of livers from old donors is associated with a worse prognosis in patients with hepatitis C virus (HCV)-induced cirrhosis (6). However, the influence of donor age on the outcome of patients transplanted for HCC has been not extensively studied. Indeed, Ravaioli et al reported that a donor age older than 60 years is associated with a good prognosis in patients with HCC after LT (4). The present study was aimed at evaluating the influence of donor age on the survival of patients with HCC after liver transplantation.

Patients and methods.

The clinical records of patients who underwent LT because of HCC in a single centre from July 1994 to December 2003 (n= 78) were reviewed. Mean age was 58 years (range, 41-68 years). Sixty-four patients (82%) were males. HCC was superimposed to HCV-induced cirrhosis in 31 cases (40%). With regard to the Child-Pugh score, 56% of patients were class A, 24% were class B, and 14% were class C. The mean donor age was 53 years (range, 7-85 years). Donors >60 years (n=29, 37%) were considered as old. The possible influence of donor age and additional covariates on the outcome of LT was investigated. Survival probabilities were plotted following the Kaplan-Meier method. A proportional hazards regression model (Cox regression) was used to study the simultaneous effect of a number of explanatory variables on survival.

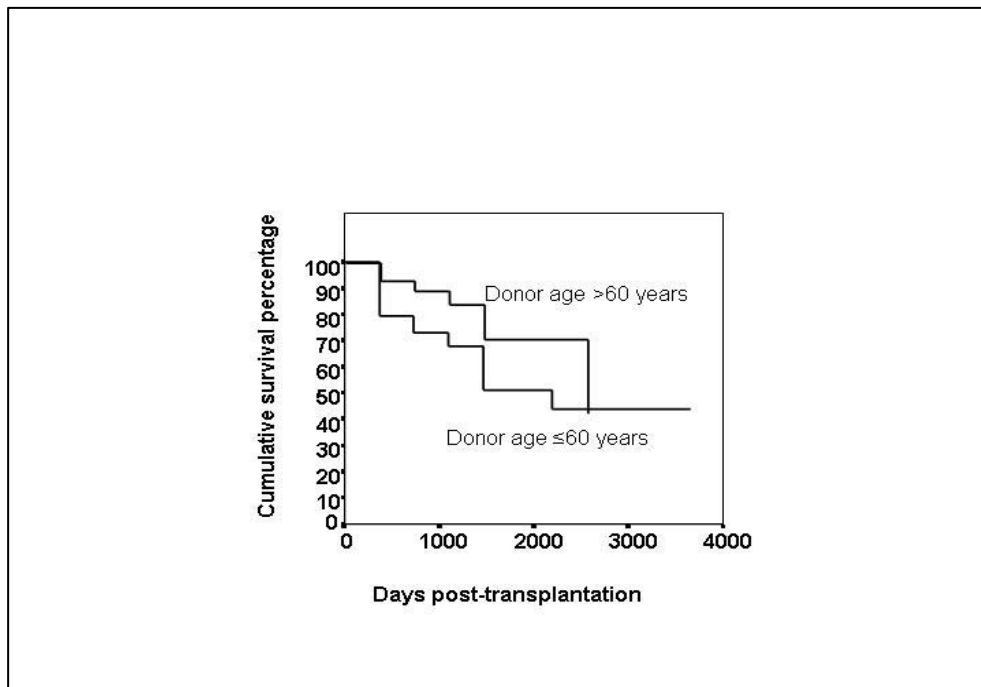


Figure 1. Survival probability (Kaplan-Meier plot) of patients with HCC who received a liver graft from old donors or younger donors.

Results.

A total of 28 patients (36%) died during the study period. Both the period of ischemia and the Child-Pugh score were similar in patients who died and in patients with favourable outcome. Patients who received a liver from an old donor tended to show a better survival than patients who received a liver from a younger donor at 1 year (93% vs 80%), 3 years (86% vs 64%), and 5 years (67% vs 42%) (Figure1). These differences were still present after stratifying for HCV-related cirrhosis (Table 1). In multivariate analysis, recipient sex (HR 2.5, 95% CI 1.12-5.93) and HCV-related cirrhosis (HR: 2.31, 95% CI 1.06-5.01) were associated with an increased risk of mortality, whereas old donor age seemed to be a protective factor (HR: 0.44, 95% CI 0.19-1.06).

	HCC without HCV infection (n= 47)	HCC with HCV infection (n= 31)
Donor age (>60 years vs ≤60 years)	1 year: 94% vs 90% 3 years: 90% vs 70% 5 years: 83% vs 60%	1 year: 92% vs 61% 3 years: 82% vs 56% 5 years: 50% vs 22%
Recipient sex (male vs female)	1 year: 95% vs 67%* 3 years: 78% vs 67% 5 years: 79% vs 0%*	1 year: 78% vs 63% 3 years: 67% vs 67% 5 years: 42% vs 0%

Table 1: Survival of patients with HCC who underwent LT, stratified by recipient sex and underlying HCV infection.

Discussion.

The possible influence of donor age on the outcome after LT in patients with HCC is not well defined. The presented results support the notion that patients with HCC may be suitable candidates for receiving a liver graft from an old donor. Moreover, the survival of HCC patients who received a liver graft from an old donor tended to be higher than that of patients who received a liver from younger donor. Differences were not statistically significant, but were still present after adjusting for HCV infection. Importantly, these results are consistent with those reported by Ravailoi et al. showing that old donor age does not influence survival of patients with HCC who underwent LT (4). Conversely, old donor age was associated with an increased the risk of mortality in patients with different diseases indicating LT (4). It may be also noteworthy that recipient female sex was associated with an increased risk of mortality after LT for HCC in the present study. Prior studies have reported that recipient female sex could confer a poorer prognosis after LT for HCV-related cirrhosis (7,8). These findings, however, should be confirmed in larger studies.

References.

1. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9(12):1231-43.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693-9.
3. Fuster J, Charco R, Llovet JM, Bruix J, García-Valdecasas JC. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2005;18(3):278-82.
4. Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, Zanello M et al. Liver allocation for hepatocellular carcinoma: a European Center policy in the pre-MELD era. *Transplantation* 2006;81(4):525-30.
5. Sotiropoulos GC, Paul A, Molmenti E, Lang H, Frilling A, Napieralski BP et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis within the Eurotransplant area: an additional option with "liver that nobody wants". *Transplantation* 2005;80(7): 897-902.
6. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10 year follow up. *Transplantation* 2004;77(2):226-31.
7. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122(4):889-96.
8. Rodríguez-Framil M, Otero-Antón E, González-Quintela A, Tomé-Martínez de Rituerto S, Bustamante-Montalvo M et al. Influence of donor age and recipient sex on mortality after liver transplantation for hepatitis C. 27th Congress of Spanish liver Society, Barcelona 2005 (abstract).

Martínez Castro J, Varo Pérez E. Donantes subóptimos. En: Berenguer J, Parrilla P, editores. Trasplante hepático (en prensa).

Con los progresos en el cuidado del injerto y del paciente, así como el desarrollo de la inmunosupresión y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas podemos calificar los resultados obtenidos con el trasplante hepático de buenos sino excelentes. En la actualidad y en la mayoría de los registros la supervivencia a los cinco años se sitúa por encima del 80 %. (1). Como consecuencia de ello el trasplante hepático es considerado en nuestro medio el procedimiento de elección para el tratamiento de cada vez un mayor número de pacientes con algún tipo de patología hepática. Derivado de esto en los últimos años se ha venido produciendo un aumento progresivo de la demanda de trasplante que en este momento supera la oferta de órganos disponibles.

A pesar de ser España el país con el índice de donación de órganos más elevado del mundo y de haber logrado una disminución del porcentaje de negativas, el número de órganos resulta insuficiente. El tiempo de permanencia en lista de espera se incrementa y con ello la mortalidad en la misma. Este es un problema común a todos los países con programas de trasplante hepático, tanto en la Unión Europea como en EE.UU. En España, sin alcanzar los valores de otros países la mortalidad en lista de espera se sitúa en este momento en torno al 10 %.

El “donante ideal”, que identificábamos como una persona joven que fallece de una lesión cerebral, con función hepática normal y estancia corta en la unidad de cuidados intensivos, representa en la actualidad una escasa parte de la población donante. Para incrementar el número de donantes y disminuir la mortalidad en lista de espera, se buscan otras alternativas ampliando los criterios de donación a la utilización de injertos marginales o subóptimos. Injertos con un mayor riesgo de disfunción o fallo primario y que por tanto exigen una cuidadosa valoración de donante y receptor. En este grupo y a partir de la utilización de donantes de edad avanzada se han incluido y establecido criterios para la utilización de injertos hepáticos con esteatosis, donantes en asistolia, donantes con hepatitis virales y donantes portadores de tumores benignos y traumatismos hepáticos (2).

Donantes de edad avanzada.

De forma fisiológica a partir de los 50 años el hígado experimenta atrofia que se traduce en una progresiva pérdida de peso, disminución del número de hepatocitos y aumento de tamaño del órgano de forma compensatoria. No se producen alteraciones funcionales significativas para el sujeto sano, pero probablemente estos hígados añosos presenten una respuesta peor ante la agresión que supone un trasplante (3). A principios de los años 90 sólo el 10 % de los donantes sobrepasaban los 60 años. Progresivamente y en relación con la escasez de injertos se ha ido incrementando el número de donantes de edad avanzada

situándose en la actualidad por encima del 40 % (4,5). El hecho de que la edad de los donantes se haya ido incrementando en todos los grupos nos permite comparar resultados obtenidos en las distintas series y analizarlos.

Los datos revelan un claro empeoramiento de los resultados cuando sometemos un injerto “añoso” a un tiempo de isquemia fría superior a 10 horas. Toda vez que la isquemia prolongada se asocia con mayor incidencia de disfunción y fallo primario parece que la aparición de estas complicaciones crece de forma exponencial en hígados de donantes mayores de 60 años (6). De igual modo se infiere una asociación entre la utilización de hígados de donantes de más de 60 años en receptores VHC, con una mayor incidencia y gravedad de la recidiva de la hepatopatía por el propio VHC. Reducir en la medida de lo posible el tiempo de isquemia fría, que no debería sobrepasar las 9 horas, e intentar no utilizar estos injertos en los receptores con enfermedad viral fundamentalmente VHC, debería valorarse al establecer criterios de distribución de donantes con el fin de mejorar los resultados en estas series.

En conclusión no parece que en la actualidad pueda rechazarse un injerto por la edad avanzada del donante. Si bien es necesaria una valoración cuidadosa para excluir la presencia de otros factores de mal pronóstico: estancia en UCI, estabilidad hemodinámica, esteatosis, utilización de drogas vasopresoras o pruebas de función hepática.

Esteatosis.

La esteatosis hepática es la acumulación de lípidos en el citoplasma de los hepatocitos. El hallazgo de hígado graso es muy frecuente y de acuerdo a su etiología lo dividimos en esteatosis alcohólicas y esteatosis no alcohólicas (NASH, non-alcoholic steato hepatitis) (7), relacionando estas últimas fundamentalmente con la diabetes tipo 2, dislipemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) y con la obesidad (8). Desde el punto de vista histológico diferenciamos la esteatosis en macrovesicular y microvesicular, si bien con frecuencia se combinan ambas morfologías. La esteatosis macrovesicular se caracteriza por una gran vacuola citoplasmática que desplaza el núcleo mientras que la microvesicular se describe por la presencia de microvacuolas grasas en el citoplasma del hepatocito, generalmente de menor tamaño que el núcleo y sin desplazarlo(9). Cuantitativamente, según el porcentaje de hepatocitos afectados se clasifica como leve si es menor del 30 %, moderada entre el 30 y el 60 % y grave si están afectados más del 60 % de los hepatocitos.

Los hígados esteatósicos se han asociado con disfunción y fallo primario del injerto estableciéndose relación con el grado y tipo de esteatosis. En la esteatosis microvesicular la incidencia de fallo primario del injerto es comparable a la que encontramos en el trasplante con hígados no esteatósicos, no pudiendo establecer una relación entre microesteatosis y fallo primario del injerto, por lo que consideramos que no representa una contraindicación para la donación. Sin embargo sí existe relación entre la esteatosis macrovesicular y la incidencia de

fallo primario. La tasa de pérdida del injerto es significativamente superior en el caso de hígados con esteatosis hepática macrovesicular grave y por tanto debe ser considerada una contraindicación para la donación.

El problema se plantea en la aceptación de órganos con esteatosis hepática macrovesicular moderada ¿en dónde situar el punto de corte?. La utilización de estos órganos depende de la valoración cuidadosa de otros factores de riesgo: donante añoso, prolongación del tiempo de isquemia fría o estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos (10). Igual que ocurría cuando nos referíamos al donante de edad avanzada, en el caso de receptores VHC + existe una mayor tasa de pérdida del injerto por recurrencia de VHC, con independencia del grado de esteatosis.

Si bien una correcta valoración del donante incluyendo la identificación de factores de riesgo, estudios bioquímicos y pruebas de imagen puede aproximarnos al diagnóstico la decisión para la aceptación del órgano se realiza en el acto quirúrgico, siendo importante la experiencia del cirujano en la valoración de la esteatosis a la inspección y palpación. Ante la duda en el diagnóstico y la posibilidad de poner en riesgo a un paciente o sobrevalorar el grado de esteatosis y perder un injerto el método de diagnóstico de referencia es la biopsia hepática. Toda vez que estos injertos presentan una tolerancia disminuida a la isquemia/reperfusión, la misma no debería condicionar un tiempo de isquemia fría por encima de las nueve horas. En un estudio del grupo de Córdoba (11) se establece una relación entre la utilización de estos injertos y el MELD del receptor, concluyendo que los injertos con macroesteatosis de más del 60% deben rechazarse siempre y en los receptores de alto riesgo la utilización de injertos con macroesteatosis moderada estaría condicionada a la presencia de otros factores de riesgo y a la presión de la lista de espera.

Asistolia.

La mayoría de los injertos de cadáver se obtienen a partir de donantes en muerte encefálica con cese de la función cerebral y con soporte respiratorio y cardiovascular. Donantes en asistolia son aquellos en los que la muerte se produce por parada cardíaca irreversible (NHBDs, Non Heart Beating Donors), con un período prolongado de isquemia caliente previo a la perfusión con solución de preservación fría. La legislación española establece que la muerte cardiorrespiratoria se confirma por electrocardiograma plano o ausencia de pulso central y respiración espontánea durante cinco minutos, tras maniobras de reanimación cardiopulmonar y con una temperatura corporal superior a los 32° C.

Conforme a la clasificación de Maastricht (1995) (12) definimos cuatro tipos de donante en asistolia:

- Tipo I, ingresa cadáver en el hospital sin maniobras de reanimación.

- Tipo II, parada cardíaca dentro o fuera del hospital con reanimación cardiopulmonar sin éxito.
- Tipo III, parada cardíaca tras la retirada de medidas de soporte ventilatorio.
- Tipo IV, parada cardíaca producida después del diagnóstico de muerte cerebral, en la espera a realizar la extracción de órganos en un sujeto ya definido como donante.

Los grupos I y II se consideran no controlados y el III y IV controlados, estos últimos presentan menor riesgo a sufrir daño isquémico hepático y una mejor función postoperatoria. Con arreglo a esta clasificación el mayor *pool* de donantes en asistolia corresponden al tipo II. El periodo entre la parada cardíaca y el inicio de las maniobras de reanimación cardiopulmonar no debe sobrepasar los 15 minutos. La duración de las maniobras de reanimación no suele ser inferior a 30 minutos y una vez decidida la suspensión de las mismas y establecido el diagnóstico de muerte por criterios cardiorrespiratorios, comienza el período de mantenimiento, momento en el que comienza a actuar el equipo de trasplante con el objetivo de conservar la viabilidad de los órganos hasta la extracción quirúrgica.

Para tratar de lograr un óptimo mantenimiento de los órganos se ha intentado la perfusión *in situ* de líquidos de preservación a través de una cánula en arteria femoral. El método es sencillo técnicamente, pero con malos resultados. Otra posibilidad sería el mantenimiento con ventilación mecánica, masaje cardíaco con cardiocompresor, maniobras de contrapulsación abdominal y monitorización hemodinámica y gasométrica del donante. Dada la necesidad de garantizar la integridad de los sistemas circulatorio y pulmonar puede no resultar útil en traumatizados. El mantenimiento con By-pass cardiopulmonar venoarterial con recirculación normotérmica a 37° C, se basa en la utilización de un circuito de perfusión extracorpórea para mantener recirculando sangre oxigenada antes de la extracción; este procedimiento se ha demostrado más eficaz, permitiendo alargar el periodo de mantenimiento y restaurar en parte las lesiones titulares (13, 14,15).

La utilización de donantes en asistolia puede aumentar el número de donantes de forma significativa si bien es necesaria una adecuada selección de los mismos y una cuidadosa valoración del injerto. La mayoría de estos donantes corresponde al tipo II de la clasificación de Maastrich por lo que se requiere una perfecta coordinación con los servicios de emergencia extrahospitalaria.

Virus hepatitis B, virus hepatitis C.

En este apartado valoramos la utilización en el trasplante hepático de órganos de donantes con anticuerpos contra el AgHBc y donantes con serología positiva para el virus C (16):

1. Donantes con anticuerpos contra el antígeno del *core* del virus de la hepatitis B. El uso de injertos hepáticos con serología AgHBs negativo/anti-HB*core* positivo conlleva un

potencial riesgo de infección que debe ser valorado. La prevalencia de donantes anti-HB $_{core}$ + es muy variable según las series, con una gran incidencia de falsos positivos según la técnica de determinación, lo que implica que de no aceptar estos donantes se rechacen injertos válidos que en nuestro medio representaría más del 10% de las posibles donaciones (17).

Se ha visto que el riesgo de desarrollo de una hepatitis B *de novo* en el receptor, a partir del uso de donantes anti-HB $_{core}$ + depende en gran parte de la serología del receptor. Mientras que la infección se transmite en más del 70% de los casos si el receptor no tiene anticuerpos frente al VHB, la incidencia es muy baja en los receptores anti-HBs+ y/o anti-HBc+. Así mismo la administración de profilaxis con lamivudina e inmunoglobulina específica controla en gran parte el riesgo de transmisión de la infección por VHB (18,19). En la situación actual, los órganos de donantes anti-HB $_{core}$ + deben ser considerados para trasplante hepático. Antes de la intervención se recomienda administrar vacunación contra la hepatitis B en los candidatos a trasplante. Preferentemente se debería dirigir estos órganos a receptores con anticuerpos frente al virus y administración de profilaxis con lamivudina y/o inmunoglobulina específica.

2. Donantes con serología positiva para el VHC. La transmisión de la infección por el virus de la hepatitis C a través del trasplante a un receptor seronegativo es del 100%, por ello la utilización de un injerto VHC + en un receptor VHC - solo estaría justificada en situaciones excepcionales. Sin embargo, la situación es diferente en los receptores VHC positivos, en estos la recurrencia de la infección por el VHC tras el trasplante hepático se produce de forma universal y la hepatopatía secundaria a la recurrencia evoluciona de forma más rápida y agresiva que en los pacientes inmunocompetentes. Ante la limitada disponibilidad de donantes se han utilizado donantes VHC + en receptores VHC +. En las series publicadas, con un número escaso de donantes, no se encuentran diferencias significativas en los resultados a cinco años entre los receptores de trasplante hepático infectado por el VHC que reciben un injerto VHC + frente a los que reciben un injerto VHC -. Los receptores en los que la cepa del injerto se vuelve la dominante tienen una supervivencia libre de enfermedad superior a los que mantienen la cepa receptora original. Si la cepa del donante o del receptor es del tipo 1a/1b será ésta la que se vuelva dominante (20,21).

En conclusión creemos que la utilización de estos donantes estaría restringida a pacientes VHC positivo. Ante la decisión de la posible utilización de estos órganos es necesaria una cuidadosa valoración del injerto con biopsia hepática y una correcta información al receptor de los riesgos potenciales.

Enfermedad hepática benigna y traumatismos hepáticos.

Los tumores hepáticos benignos (tabla 1) se clasifican en: a) quistes; b) tumores mesenquimales y c) tumores epiteliales. Entre los quistes hepáticos, los quistes simples son lesiones con frecuencia únicas que afectan a más del 5% de la población. En función del

tamaño, localización y de la posibilidad de defenestración *in situ*, no existe contraindicación para la utilización de estos injertos. Del mismo modo en los quistes hidatídicos únicos, de pequeño tamaño se valorará resección en trabajo de banco con cuidadosa comprobación del lecho, en prevención de fístulas biliares.

<p>1. Quistes hepáticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quistes simples. - Enfermedad poliquística. - Cistoadenoma hepatobiliar. - Quiste coledociano. - Quistes parasitarios: <ul style="list-style-type: none"> - Hidatídico. - Amebiano <p>2. Tumores mesenquimales.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hamartoma mesenquimal. - Hemangioendotelioma infantil. - Hemangioma. - Peliosis hepática. - Lipoma. - Pseudotumor inflamatorio. - Miscelánea. <p>3. Tumores epiteliales.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epitelio del ducto biliar: <ul style="list-style-type: none"> - Hamartoma del ducto biliar. - Adenoma ducto biliar. - Hepatocitos: <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma. - Hiperplasia nodular focal. - Hiperplasia nodular regenerativa.
--

Tabla 1: Lesiones hepáticas benignas (Mitros, FA.-Atlas liver Pathology-2003).

De los tumores mesenquimales, el hemangioma es el tumor hepático benigno más frecuente, afectando entre el 2 y el 5% de la población. La mayoría son únicos y de menos de 4 cm de diámetro. Aunque habitualmente son asintomáticos en ocasiones puede producirse trombosis dentro del tumor. La ruptura espontánea es una complicación rara. La existencia de un hemangioma en un hígado donante exige una cuidadosa valoración del injerto y posiblemente la resección o enucleación *in situ* del mismo.

El adenoma hepático y la hiperplasia nodular focal son tumores hepáticos benignos que se desarrollan en un hígado normal. El adenoma hepático es habitualmente un tumor único, blando y que emerge en la superficie hepática. En la hiperplasia nodular focal la superficie hepática sobre el tumor suele estar umbilicada. En ambos casos el tamaño de la tumoración es muy variable. En injertos que se consideren aptos y ante la presencia de un tumor de pequeño tamaño se procederá a su resección en banco y biopsia para confirmación diagnóstica de su naturaleza, evitando lesiones con potencial maligno.

Las lesiones traumáticas del hígado son muy variables, desde lesiones muy simples a lesiones graves. Para valorar su gravedad, hacemos referencia a la clasificación de la American Association for the Surgery of Trauma (AAST), que define seis niveles de gravedad:

- I: hematoma subcapsular < 10% de la superficie. Laceración <1 cm profundidad.
- II: hematoma subcapsular 10-50% de la superficie; intraparenquimatoso <10 cm diámetro. Laceración 1-3 cm profundidad < 10 cm longitud.
- III: hematoma subcapsular >50% de la superficie; intraparenquimatoso >10 cm diámetro. Laceración >3 cm profundidad.
- IV: rotura hepática con destrucción lobular o devascularización.
- V: destrucción global o devascularización del hígado.
- VI: avulsión hepática

La utilización del injerto traumatizado dependerá de la gravedad de la lesión. Durante el trabajo de banco deberá hacerse una cuidadosa hemostasia y control de posibles fugas biliares en el área traumatizada. Además se procurará evitar dejar una superficie cruenta extensa, por su potencial de sangrado tras la revascularización del injerto (22, 23,24).

Referencias bibliográficas.

1. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med*. 2000;343:404-10.
2. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transp*. 2003;9:651-63.
3. Jiménez C, Clemares M, Manrique A, Moreno E. Concepto de donante marginal. Edad del donante en el trasplante hepático. ¿Cómo Condiciona?. *Med Cli Monogr (Barc)*. 2006;7(5):3-7.
4. Cuende N, Grande L, Sanjuan F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation*. 2002;73:1360.
5. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001;71:1765-71.
6. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004;4:1139-47.
7. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;126:137-45.
8. Fernández JA, Robles R, Marín C, Parrilla P. Donante con esteatosis y trasplante hepático. *Med Cli Monogr (Barc)*. 2006;7(5):11-7.
9. Imber CJ, St Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:415-23.
10. Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:500-5.
11. Briceño J, Padillo J, Rufian S, Solorzano G, Pera C. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. *Transpl Int*. 2005;18:577-83.
12. Koostra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donor: contribution to the organ shortage. *Transplant Proc*. 1995;27:2893-4.
13. Gómez-Gutiérrez M, Otero A, Quintela J. Tiempo de isquemia en el donante marginal. *Med Cli Monogr (Barc)*. 2006;7(5):23-5.

14. Fondevila C, Calatayud D, Ruiz A, Ferrer J, Charco R, Fuster J, García-Valdecasas JC. Donante a corazón parado. ¿Marginalidad o no? Criterios de aceptación. *Med Cli Monogr (Barc)*. 2006; 7(5):26-31.
15. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, López-Boado MA et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:2385-92.
16. Prieto M, Pareja E, Moya A, Mingol F, Mir J. Optimización del donante marginal: donante con serología positiva para el VHC y donantes con anticuerpos contra el antígeno del core del virus de la hepatitis B. *Med Cli Monogr (Barc)*. 2006;7(5):37-40.
17. Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus, Transplantation. 1997;64:1582-4.
18. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayon JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*. 2001;7:51-8.
19. Montalti R, Nardo B, Bertelli R, Beltempo P, Puviani L, Vivareli M, et al. Donor pool expansion in liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:520-2.
20. Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF, et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. *Transplant*. 1998;65:925-9.
21. Vargas HE, Laskus T, Wang LF, et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999;117:149-53.
22. Martínez-Castro J, Varo E. Donante con enfermedad hepática benigna subyacente: hemangioma, hidatidosis, quistes simples y traumatismos. *Med Cli Monogr (Barc)*. 2006; 7(5):8-10.
23. Isaac KG, Rabin L. Bening tumors of the liver. *Med Clin North Am*. 1975;59:995-1013.
24. Moore EE, Shackford SR, Pachter HL. Organ injuring scale: spleen, liver and kidney. *J Trauma*. 1989;29:1664-6